



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**UNA NUEVA ESPERANZA CONTRA
LOS TRASTORNOS ADICTIVOS: EL
PAPEL EMERGENTE DE LOS
AGONISTAS GLP-1**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Lola Javaloyes Soler
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Relevancia y prevalencia de los trastornos adictivos	4
2.2 Etiología de los trastornos adictivos	5
2.3 Fisiopatología de la adicción	6
2.4 Diagnóstico de los trastornos por uso de sustancia (TUS)	8
2.5 Consecuencias de las adicciones	10
2.6 Abordaje actual de los trastornos adictivos	11
2.7 GLP-1: implicación en la conducta adictiva y potencial terapéutico de su activación farmacológica	12
3. OBJETIVOS	14
4. METODOLOGÍA	15
5. RESULTADOS	17
5.1 Estudios clínicos: estudios observacionales y ensayos clínicos	18
5.2 Estudios preclínicos	24
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	36
8. BIBLIOGRAFÍA	37
9. ANEXOS	41



1. RESUMEN

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) presentan alta prevalencia y se asocian con una considerable morbilidad y mortalidad. La limitada disponibilidad y eficacia de los tratamientos actuales refuerza la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, los agonistas GLP-1R (del inglés, *glucagon-like peptide-1 receptor*), actualmente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, han emergido en los últimos años como una potencial alternativa farmacológica para los TUS.

Este interés no se fundamenta únicamente en su conocida capacidad para modular procesos metabólicos, sino también en su implicación en los circuitos neurobiológicos relacionados con la recompensa. Se ha propuesto que sus efectos están mediados por la activación de los receptores GLP-1 en regiones clave como el área tegmental ventral (VTA, del inglés *Ventral Tegmental Area*) y el núcleo accumbens, lo que conlleva una disminución de la liberación de dopamina asociada al refuerzo que producen las drogas.

En la presente revisión bibliográfica, diversos estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos en modelos de adicción a opioides, psicoestimulantes y alcohol, siendo esta última, la sustancia de abuso con mayor evidencia. La evidencia preclínica es amplia y consistente, mientras que la evidencia clínica, aunque aún limitada, se encuentra en expansión. Desde ambas perspectivas, se ha observado que los agonistas GLP-1 no solo reducen el consumo de sustancias, sino también conductas asociadas a la recaída, como la búsqueda de droga y el *craving* (deseo de consumo).

En conjunto, los agonistas del GLP-1R representan una prometedora diana terapéutica en el tratamiento de los TUS. No obstante, la evidencia clínica disponible es todavía limitada, por lo que se requieren ensayos clínicos de mayor calidad metodológica y tamaño muestral que permitan establecer con precisión su eficacia, seguridad y su posible posicionamiento terapéutico en este ámbito.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Relevancia y prevalencia de los trastornos adictivos

La Sociedad Estadounidense de Medicina de Adicciones (ASAM) define la adicción como una enfermedad primaria y crónica que involucra la disfunción de los circuitos cerebrales relacionados con la recompensa, la motivación y la memoria. Esta disfunción se manifiesta en la búsqueda patológica de recompensa y/o alivio a través del uso de sustancias y otras conductas, lo que lleva a una incapacidad para abstenerse consistentemente (1).

Según el Programa de Encuestas sobre Alcohol y Otras Drogas en España (EDADES) 2025 del Plan Nacional sobre Drogas (PNSD, Ministerio de Sanidad), la prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas alguna vez en la vida en la población de 15-64 años es del 92,9% en el caso del alcohol, 66,6% tabaco, 43,7% cannabis y 13,3% cocaína (2). Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS), informa del fallecimiento de más de 3 millones de personas al año debido al consumo de alcohol y drogas.(3)

Por lo tanto, considerando las evidencias mencionadas, el potencial desarrollo de trastornos adictivos, constituye un importante problema de salud pública debido a su magnitud y trascendencia.

2.2 Etiología de los trastornos adictivos

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) involucran a un patrón patológico de comportamiento en el que los pacientes continúan utilizando una sustancia a pesar de experimentar problemas significativos relacionados con su uso. Esto es debido a que ciertas sustancias activan de manera directa el sistema de recompensa del encéfalo, evocando sensaciones de placer que dependen ampliamente de la droga (4).

Se considera sustancia psicoactiva con capacidad adictiva, o coloquialmente 'droga', a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) que, introducida en un organismo vivo, puede llegar a producir

alteraciones indeseables y dañinas del nivel de conciencia, de las funciones psíquicas básicas, del curso del pensamiento, de los procesos senso-perceptivos y, como resultado de todo ello, del comportamiento (6). Además, resulta clave la capacidad que tendría para activar el sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico y producir tolerancia y dependencia, fenómenos cruciales para el desarrollo de una adicción.

Las sustancias adictivas se dividen en 10 clases: alcohol, cafeína, cannabis y cannabinoides sintéticos, alucinógenos, inhalantes, opioides, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, estimulantes, tabaco y otros como los esteroides anabólicos (4).

En general, las personas con un TUS progresan desde una fase previa o de predisposición, seguida de una de conocimiento, otra de experimentación, una de consolidación, de dependencia y finalmente, de abandono o de mantenimiento, hasta desarrollar el trastorno. Esta progresión es compleja y multifactorial, dependiendo en buena medida de la interacción entre la droga, el usuario/a y el ambiente (4,5).

Las drogas varían en la probabilidad que tienen de causar un TUS, la cual depende de 4 factores: la vía de administración, la velocidad a la que la sustancia atraviesa la barrera hematoencefálica y estimula la vía de recompensa, el tiempo de aparición y desaparición del efecto, y la capacidad de inducir síntomas de tolerancia y/o abstinencia. Además, las sustancias a las que se accede más fácilmente por estar legalmente disponibles, como el alcohol y el tabaco, y cada vez más el cannabis según la legislación de cada país, se asocian con mayor riesgo de progresión al consumo problemático (4).

Además, se sabe que hay personas que presentan una mayor predisposición genética para el consumo de drogas. Existen receptores específicos que median los efectos reforzantes y motivacionales de las drogas de abuso, así como procesos fisiológicos asociados, cuyas alteraciones pueden incrementar la vulnerabilidad de desarrollar un TUS. En cualquier caso, la predisposición

genética va a manifestarse o no dependiendo, entre otros factores, de la interacción con el ambiente (5).

2.3 Fisiopatología de la adicción

El circuito de recompensa es un conjunto de estructuras neuronales interconectadas que se activan cuando experimentamos sensación de placer o cuando anticipamos una recompensa, reforzando esta conducta que nos ha hecho sentirnos bien. De este modo, tendemos a intentar que estas situaciones vuelvan a producirse (6).

El principio de esta cadena de transmisión de información está localizado en el VTA, una zona del tronco encefálico (más concretamente del mesencéfalo). Esta región cerebral se encuentra íntimamente relacionada con el sistema límbico (conjunto de estructuras implicadas en la regulación de las emociones), siendo especialmente relevante su proyección a través de neuronas dopaminérgicas hacia el núcleo accumbens. Esta estructura está asociada con las sensaciones del placer, y a su vez está interconectada con los ganglios basales, permitiendo también la regulación motora (7).

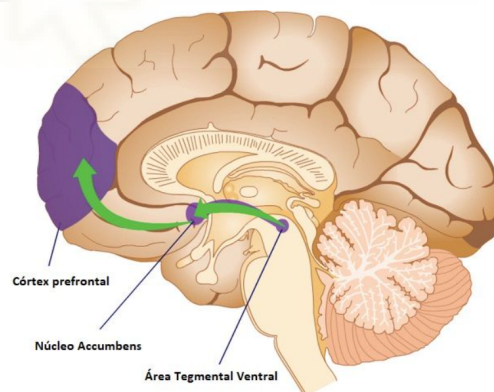


Figura 1. Localización de las principales áreas cerebrales involucradas en el sistema de recompensa mesolímbico/mesocortical.

Imagen extraída de (8).

Existen evidencias de que los efectos reforzantes del alcohol y otras drogas tienen como sustrato neurobiológico común la liberación de dopamina en el

núcleo accumbens. Las neuronas dopaminérgicas provenientes del ATV se proyectan hacia estructuras límbicas y de la corteza frontal, activándose en respuesta a los estímulos reforzadores primarios, como son el agua, la comida o estímulos relacionados con la conducta sexual, lo que se conoce como el circuito de recompensa (5).

Las sustancias adictivas tienen la capacidad de producir un fenómeno de tolerancia en el organismo ante un consumo continuado, en mayor o menor medida, el cual está estrechamente relacionado con el desarrollo de un síndrome de abstinencia. Este síndrome se manifiesta cuando se interrumpe el consumo de la sustancia, provocando sensación de malestar tanto física como psicológica, actuando como estímulo para retomar la ingesta.

Dado este patrón de consumo, abstinencia y recaída, los TUS se consideran enfermedades crónicas y recidivantes, produciendo cambios continuos de la estructura y de la función cerebral, siendo los ganglios basales, la amígdala extendida y la corteza prefrontal las principales áreas involucradas, tal y como se muestra en la figura 2 (5,9).

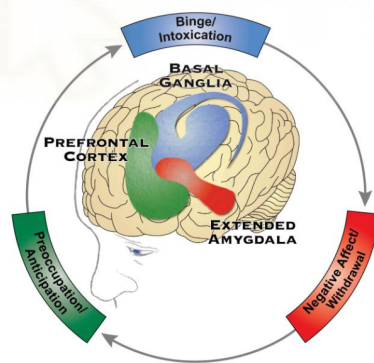


Figura 2. Detalle de las fases del proceso adictivo y las principales regiones cerebrales involucradas. Imagen extraída de (10).

- Los ganglios basales, y particularmente la región del **núcleo accumbens**, están implicados en la fase de intoxicación, fase en la cual la persona experimenta los efectos gratificantes de la droga. El consumo

repetido de la sustancia produce cambios en los ganglios basales, aumentando la probabilidad de consumo reiterado (10).

- La **amígdala extendida** está implicada en la fase en la que se manifiestan los efectos negativos que aparecen cuando una persona adicta deja de consumir la droga. En esta etapa el individuo ya no consume la droga por sus efectos placenteros sino para paliar los síntomas de abstinencia (10).
- La **corteza prefrontal** es la zona del cerebro responsable del control de la impulsividad y de la toma de decisiones, por lo que desempeña un papel fundamental en el momento en el que el individuo vuelve a buscar la droga después del periodo de abstinencia (10).

2.4 Diagnóstico de los trastornos por uso de sustancia (TUS)

Según la versión revisada de la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5-TR), los trastornos relacionados con el consumo de sustancias se dividen en 2 grupos: los TUS y los trastornos inducidos por sustancias.

1. Trastorno por uso de sustancias (TUS)

Los TUS aparecen en un amplio rango de gravedad, basando dicha gravedad en el número de criterios sintomáticos que se cumplen: se considera que un trastorno es leve si se presentan 2 o 3 síntomas, moderado si tiene entre 4 y 5 síntomas, y es grave a partir de 6 o más síntomas.

GRUPO DE CRITERIOS	Nº CRITERIO	DESCRIPCIÓN DEL CRITERIO
Control deficitario sobre el consumo de la sustancia	1	Consumición de grandes cantidades de sustancia o durante un tiempo más prolongado del previsto
	2	Se presentan deseos insistentes de dejar o de regular el consumo y relata múltiples intentos fallidos

	3	Inversión de gran parte del tiempo intentando conseguir la sustancia, consumiéndola o recuperándose de sus efectos
	4	Existe un deseo intenso de consumo
Deterioro social	5	Incumplimiento de los deberes fundamentales en los ámbitos académico, laboral o doméstico
	6	Mantener el consumo aun teniendo problemas sociales o interpersonales, causados o exacerbados por los efectos del consumo
	7	Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias
Consumo de riesgo de la sustancia	8	Consumo recurrente de la sustancia en situaciones que provoca un riesgo físico
	9	Consumo de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico/psicológico originado o exacerbado por dicho consumo
Criterios farmacológicos	10	Tolerancia
	11	Abstinencia

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico del TUS por el DSM-5-TR

2. Trastorno inducido por sustancias

La categoría de trastornos inducidos por sustancias incluye la intoxicación, la abstinencia y los trastornos mentales inducidos por sustancias o medicamentos:

- La intoxicación consiste en un síndrome específico y reversible que aparece tras el consumo reciente y elevado de una sustancia.
- La abstinencia se produce tras la reducción o interrupción de un consumo prolongado, dando lugar a síntomas comportamentales, fisiológicos y cognitivos. En general, las sustancias con una vida media corta tienden a asociarse con la aparición más temprana de síntomas de abstinencia.
- Los trastornos mentales inducidos son alteraciones psicológicas, potencialmente graves, derivadas del consumo de sustancias, medicamentos o toxinas, especialmente en personas vulnerables.

2.5 Consecuencias de las adicciones

El uso de sustancias de abuso tiene efectos negativos en la salud de los consumidores. Además, si pasa a tratarse de una adicción o dependencia, el/la paciente vive en una situación de negación e ignora las devastadoras consecuencias que se podrían derivar.

En primer lugar, cuando una persona consume sustancias en exceso se produce un debilitamiento del grado de salud en general, disminuyendo la calidad del sistema inmunológico y, por lo tanto, disparando la probabilidad de adquirir infecciones. Además, se producen alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso y de la estructura cerebral, daños en órganos vitales, posibilidad de desarrollar cáncer, dificultades respiratorias (especialmente en adicciones a sustancias inhaladas), problemas dentales y en la piel, y trastornos del sueño (12).

En segundo lugar, como ya se ha mencionado anteriormente, el consumo de sustancias nocivas y los problemas de salud mental se retroalimentan. Este es el caso de lo que se denomina patología dual, que se refiere a la presentación simultánea de patología psiquiátrica y adictiva en un mismo individuo, de tal forma que interactúan modificando ambas el curso y evolución de cada una de ellas (11,12).

Por último, el trastorno adictivo es una patología que no solamente afecta a la persona que lo padece. El individuo suele presentar baja autoestima, así como escasez de motivación e interés, lo cual conduce a un aislamiento y, por lo tanto, a un empeoramiento de sus relaciones sociales (12).

2.6 Abordaje actual de los trastornos adictivos

El tratamiento de la drogadicción generalmente no constituye ninguna cura, pero sí que permite manejar la adicción de forma satisfactoria, haciendo que las personas contrarresten los efectos perjudiciales de las drogas en el cerebro y puedan recuperar el control de su vida. Los tratamientos farmacológicos dependen del mecanismo de acción de los medicamentos: (13)

- Fármacos que imitan los efectos de las drogas de abuso de manera controlada:
- Opioides: metadona y buprenorfina, que actúan como agonistas opioides.
 - Nicotina: parches, chicles o sprays de nicotina, así como vareniclina o citisina, que actúan como agonistas parciales de los receptores nicotínicos.
- Fármacos que reducen el deseo de consumo (también conocidos como *anti-craving*): naltrexona (antagonista μ -opioide), nalmeveno (agonista parcial κ -opioide y antagonista δ y μ -opioide) y acamprosato (modulador de la transmisión glutamatérgica). Estos dos últimos utilizados principalmente para el trastorno por uso de alcohol (TUA) (14).
- Fármacos que controlan la conducta impulsiva: topiramato (aumenta la actividad GABAérgica e inhibe la glutamatérgica), siempre utilizado a dosis menores que como antiepiléptico (14).
- Fármacos aversivos o interdictores: disulfiram y cianamida cálcica. Inhiben la aldehído deshidrogenasa, enzima encargada de la oxidación del acetaldehído, y son específicos del TUA (14).

En algunos casos el tratamiento farmacológico va acompañado de algún tipo de terapia psicológica como la terapia cognitivo-conductual (TCC), la cual en algunas ocasiones constituye la primera línea de tratamiento debido a su elevada utilidad o ausencia de otras opciones terapéuticas disponibles, como es el caso de los trastornos adictivos producidos por psicoestimulantes o cannabis. Consiste en una amplia gama de técnicas y enfoques psicológicos para cambiar los comportamientos desadaptativos, y que tiene como objetivo desarrollar y apoyar los comportamientos deseables, al mismo tiempo que elimina las acciones de comportamiento no deseadas (15).

A pesar de décadas de investigación, las opciones terapéuticas todavía son insuficientes para hacerle frente a esta enfermedad, y las tasas de recaídas

son altas. Los tratamientos de elección actuales presentan mecanismos que requieren de un adecuado funcionamiento de las funciones cognitivas del individuo (adquisición y procesamiento de la información, toma de decisiones e inhibición de respuestas).(16)

En este panorama, se están planteando diferentes opciones terapéuticas que puedan aumentar el éxito de los tratamientos contra la adicción, destacando de manera reciente la activación de los receptores GLP-1 mediante los fármacos agonistas disponibles actualmente en el mercado.

2.7 GLP-1: implicación en la conducta adictiva y potencial terapéutico de su activación farmacológica

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) endógeno es una hormona peptídica de 30 aminoácidos producida principalmente en las células L del intestino delgado por escisión de la prohormona proglucagón en respuesta a la ingesta de alimentos. Se inactiva rápidamente con una vida media de sólo 1-2 minutos por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). A nivel periférico su receptor se expresa principalmente en los intestinos y el páncreas, pero también se encuentra en otros órganos como los pulmones, corazón y riñones (17).

La expresión también es alta en todo el SNC, principalmente en las neuronas del núcleo del tracto solitario, así como en el núcleo reticular intermedio en el tronco encefálico inferior. Las proyecciones de estas neuronas se dirigen, en particular, a regiones cerebrales asociadas con la alimentación (hipotálamo) y la recompensa (núcleo accumbens, VTA y el área tegmental laterodorsal) (18).

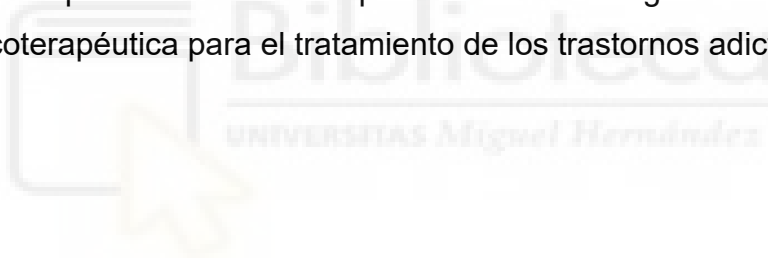
Varios estudios preclínicos han descrito el papel de GLP-1 en el procesamiento de la recompensa, regulación del estrés y función cognitiva, sugiriendo que dirigirse al sistema GLP-1 puede presentar un nuevo enfoque farmacoterapéutico para los trastornos de adicción (17,18).

Los agonistas del GLP-1R son fármacos que imitan los efectos de la hormona incretina GLP-1, y que fueron aprobados para el tratamiento de la DM2 y la obesidad, en los años 2005 y 2014, respectivamente. Estudios en roedores y

primates no humanos han demostrado una reducción en la ingesta de alcohol y drogas de abuso, y se han iniciado ensayos clínicos para investigar si los hallazgos preclínicos pueden aplicarse a los pacientes (17).

Un aspecto atractivo de los agonistas del GLP-1R, a diferencia de otros neuropéptidos examinados en el contexto de la adicción como la orexina, es que varios de estos compuestos ya se usan clínicamente, lo que permitiría que estuviesen disponibles rápidamente para estos pacientes si el enfoque resulta exitoso (17).

Por lo tanto, este contexto caracterizado por la complejidad de los procesos adictivos, la dificultad que enfrentan las personas que los padecen y la falta de eficacia de los tratamientos actualmente aprobados, resalta la necesidad urgente de nuevos medicamentos eficaces para estas patologías. En este sentido, la presente revisión bibliográfica recopila la evidencia preclínica y clínica existente que estudia el efecto prometedor de los agonistas GLP-1 como diana farmacoterapéutica para el tratamiento de los trastornos adictivos.



3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es recopilar la evidencia tanto preclínica como clínica disponible relacionada con el potencial papel terapéutico de los agonistas del GLP-1R en el manejo de los TUS. Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la eficacia de los agonistas GLP-1 en el tratamiento de los trastornos adictivos en estudios clínicos y preclínicos.
- Evaluar la seguridad de los agonistas GLP-1 en el contexto de su uso para el tratamiento de las adicciones en estudios clínicos y preclínicos.
- Identificar para qué tipo de TUS y tipo de paciente (atendiendo a posibles comorbilidades) podrían ser más prometedores los agonistas GLP-1.
- Analizar los mecanismos mediante los cuales los agonistas GLP-1 pueden modular los efectos reforzantes y/o motivacionales de diferentes sustancias adictivas.



4. METODOLOGÍA

Para la recuperación de los artículos se ha llevado a cabo la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Embase. Se combinaron los siguientes términos para crear las ecuaciones de búsqueda que se muestran a continuación:

MeSH	DeCS
Substance-related disorders	Trastornos adictivos
Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists	Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
Treatment outcome	Efectividad del tratamiento

Tabla 2: MeSH y DeCS utilizados en la búsqueda de referencias

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Artículos obtenidos
PubMed	(Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) AND (substance-related disorders) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR outcome*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract])	77
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (treatment outcome) OR TITLE-ABS-KEY (outcomes research) OR TITLE-ABS-KEY (drug efficacy) OR TITLE-ABS-KEY (effectiveness AND efficiencies) AND TITLE-ABS-KEY (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) AND TITLE-ABS-KEY (substance-related disorders))	15
Embase	'drug dependence'/exp AND 'glucagon like peptide 1 receptor agonist'/exp AND ('treatment outcome'/exp OR 'outcome'/exp OR 'effectiveness'/exp OR 'efficacy'/exp)	131

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos y resultados obtenidos en cada caso

Criterios de inclusión:

1. Artículos originales y revisiones bibliográficas (narrativas y sistemáticas) que recojan estudios clínicos realizados con fármacos agonistas GLP-1 para evaluar la eficacia y seguridad en el TUS, concretamente, en el TUA y trastorno por consumo de psicoestimulantes.
2. Artículos originales en cuyos criterios de selección de pacientes se incluían aquellos con obesidad o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con o sin diagnóstico previo de trastorno por consumo de sustancias, a los cuales se les había prescrito alguno de los agonistas GLP-1.
3. Artículos originales y revisiones bibliográficas (narrativas y sistemáticas) que recogieran la evidencia preclínica en cuanto a los efectos de los agonistas GLP-1 en modelos animales de trastornos adictivos.

Criterios de exclusión:

1. Artículos en los cuales se evalúen los agonistas GLP-1 para cualquier otra indicación que no sea el tratamiento del TUS.
2. Artículos no redactados en idioma español o inglés.
3. Artículos publicados hace más de 15 años.
4. Artículos a los que no se pueda tener acceso por no ser *open access* o por no estar disponibles a través del acceso identificado de la UMH.

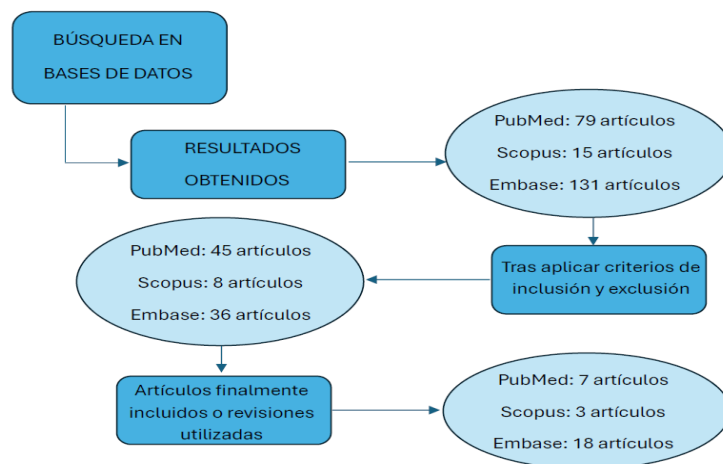


Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda realizada en las bases de datos para la obtención de los artículos incluidos en la revisión sistemática

5. RESULTADOS

La evidencia disponible del papel de los agonistas del GLP-1R en el tratamiento de las adicciones procede tanto de ensayos clínicos como de estudios preclínicos, y recoge el impacto de estos fármacos en diferentes tipos de conductas adictivas: TUA, trastorno por consumo de psicoestimulantes y trastorno por consumo de opioides. También se ha evaluado la eficacia de estos fármacos en personas con comorbilidades asociadas a los TUS, concretamente obesidad y DM2.

En este apartado se abordarán en primer lugar los estudios clínicos (estudios observacionales y ensayos clínicos), y en segundo lugar los estudios preclínicos. Dentro de esta división, los artículos se agruparán en función del tipo de sustancia adictiva ensayada. Los resultados que se expondrán a lo largo de la presente revisión bibliográfica permiten valorar el potencial terapéutico de los agonistas GLP-1 más allá de sus indicaciones ya aprobadas, siendo esta una amplia vía de investigación actual y futura dada la escasa efectividad y variedad, y en ocasiones ausencia, de tratamientos para el manejo de los trastornos adictivos.

5.1 Estudios clínicos: estudios observacionales y ensayos clínicos

a) Estudios observacionales

En la presente revisión se incluyen 4 estudios no experimentales realizados en pacientes con adicción al alcohol que además presentan obesidad o DM2. En estos estudios se compara el riesgo de hospitalización por TUA entre los agonistas GLP-1 y los fármacos ya aprobados para esta indicación, el riesgo de desarrollar o no el trastorno en aquellos pacientes consumidores de alcohol y el cambio en los niveles de consumo.

El primero de ellos se trata de un estudio de cohortes, publicado en noviembre de 2024, en el que participaron 227.886 personas diagnosticadas con TUA entre 2006-2021. La exposición principal fue exenatida, liraglutida, dulaglutida y semaglutida, mientras que la exposición secundaria fue el uso de los medicamentos ya aprobados para el TUA: disulfiram, acamprosato y naltrexona, comparándose cada una de estas 2 agrupaciones de fármacos con el periodo de no uso de dichos medicamentos.

La medida principal para evaluar los resultados fue la hospitalización por TUA, obteniéndose que semaglutida y liraglutida producen una reducción marcada del riesgo de hospitalizaciones por TUA. Además, este resultado fue el mismo para los pacientes que además de TUA, presentaban obesidad o DM2, en los cuales el uso de semaglutida y liraglutida también produjo una reducción sustancial del riesgo de hospitalización por TUA, siendo este riesgo menor que el de los medicamentos oficialmente aprobados para el TUA. Semaglutida se asoció con el menor riesgo seguida de liraglutida.(19)

El segundo de ellos se trata de un estudio de cohortes retrospectivo publicado en mayo de 2024, cuyo objetivo fue medir el riesgo de diagnóstico recurrente o incidente de TUA. Participaron pacientes con obesidad o DM2, clasificados según la presencia o ausencia de antecedentes de adicción al alcohol, lo que dio lugar a cuatro grupos de estudio. Todas las cohortes fueron seguidas durante 12 meses después del evento índice (primera prescripción de alguno de los fármacos que se estudian: semaglutida o medicamentos antiobesidad que no fuesen agonistas GLP-1, como naltrexona o topiramato).

Se demostró que la semaglutida, en comparación con otros medicamentos contra la obesidad, se asocia con un riesgo entre el 50% y el 56% menor de incidencia y recurrencia de TUA durante el periodo de seguimiento de 12 meses. Se observó el mismo resultado en los pacientes con DM2, tal y como se muestra en la figura 3. (20)

Incident AUD diagnosis in patients with T2DM and no prior history of AUD
during 12-month follow-up time period
(comparison between propensity-score matched cohorts)

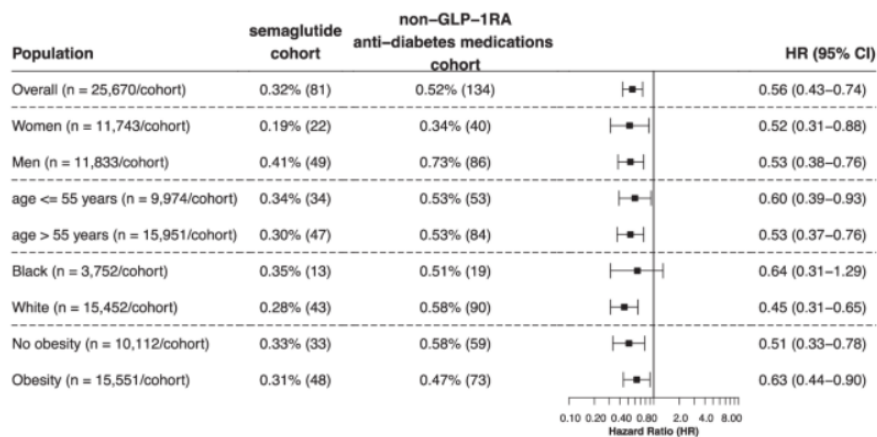


Figura 3. Riesgo de incidencia de TCA (AUD, del inglés “Alcohol Use Disorder”) en pacientes con DM2 sin diagnóstico previo de TUA durante los 12 meses de seguimiento. Imagen extraída de (20).

El siguiente estudio de cohortes participaron 153 personas bebedoras habituales de alcohol con un IMC $\geq$ 30: uno de los grupos lo conformaban pacientes que habían tomado semaglutida o tirzepatida (agonista GLP-1 y GIP), y el grupo control estaba compuesto por pacientes que no habían tomado ninguna medicación para controlar la diabetes o la pérdida de peso.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de semaglutida y tirzepatida sobre el consumo de alcohol en pacientes que toman esta medicación para la obesidad, obteniéndose resultados prometedores: tanto el consumo promedio de bebidas como la probabilidad de consumo excesivo de alcohol fueron significativamente menores en los grupos de medicación en comparación con el grupo control. Además, los resultados sugirieron que los efectos estimulantes y sedantes provocados por el consumo excesivo de alcohol se reducen al tomar estos medicamentos. Sin embargo, no se encontró un cambio dependiente de la dosis en el consumo de las bebidas promedio o en las puntuaciones de la prueba que se suele utilizar para identificar el TUA (AUDIT, *Alcohol Use Disorders Identification Test*). (21)

En el último de los estudios no experimentales que se recogen se evalúa el efecto de los agonistas GLP-1 en el diagnóstico incidente de TUA en pacientes que lo toman para la DM2. Se emularon, es decir, se intentó replicar el procedimiento, con datos observacionales, de 4 ensayos en pacientes con DM2 que no tenían diagnóstico previo de TUA, a los cuales se les distribuyó en 4 grupos de ensayo según el fármaco estudiado: tirzepatida, semaglutida, liraglutida o dulaglutida. Los pacientes de referencia fueron los que se encontraban en tratamiento con inhibidores de la DPP-4. Para poder ser incluidos en el ensayo, los pacientes no podían tener prescrito de manera conjunta en su historia farmacoterapéutica ninguno de los fármacos evaluados.

Los resultados que se obtuvieron después del emparejamiento, fueron que tirzepatida y semaglutida, pero no liraglutida o dulaglutida, se asociaron con una reducción significativa del riesgo de TUA incidente en comparación con los inhibidores de la DPP-4. La comparación directa entre los fármacos agonistas GLP-1 reveló que la tirzepatida tuvo una reducción significativa del riesgo de TUA incidente en comparación con la liraglutida. (22)

b) Ensayos clínicos

A pesar de que el estudio de la posible nueva indicación de los agonistas GLP-1 para las adicciones sea reciente, ya se han publicado variedad de ensayos clínicos, principalmente en TUA. En la presente revisión se recogen 3 ensayos clínicos en pacientes con **TUA**, además de otro en pacientes que también presentan obesidad.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado publicado en febrero de 2025, el cual se encuentra en fase 2, es doble ciego y paralelo. Se evaluaron los efectos de la semaglutida sobre el consumo de alcohol y el ansia en adultos con TUA. En primer lugar, los 48 participantes completaron una sesión de autoadministración

de alcohol previa a la primera semana de tratamiento con el fármaco, donde la dosis fue de 0'25 mg/semana, durante las 4 siguientes, 0'5 mg/semana, y para la novena semana, 1 mg, aunque podía mantenerse en 0'5 mg por razones de seguridad.

En este estudio se obtuvo que durante las 9 semanas de tratamiento, el fármaco consiguió reducir el consumo semanal de alcohol en algunos casos, reduciendo la cantidad consumida, pero sin afectar a la cantidad de días de consumo. Además, redujo significativamente el ansia semanal de alcohol en comparación con placebo, así como el consumo excesivo de alcohol a lo largo del tiempo. Produjo también mayores reducciones relativas en el consumo de cigarrillos al día en un subgrupo de participantes con consumo actual de cigarrillos. (23)

El segundo es un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2022 que evaluó la administración semanal de exenatida para el TUA en 127 pacientes, a quienes se les asignó aleatoriamente uno de los siguientes grupos de tratamiento: 2 mg de fármaco/semana vía sc o placebo. Además, ambos grupos recibieron terapia cognitivo-conductual (TCC). De los 127 pacientes, solamente 58 de ellos participaron en el último seguimiento tras 26 semanas de tratamiento.

Los hallazgos revelaron que en ambos grupos de tratamiento el número de días de consumo excesivo de alcohol e ingesta total de alcohol se redujeron considerablemente, pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, tal y como se observa en la Figura 4. Una excepción a esta afirmación fue que la exenatida sí redujo significativamente respecto al placebo tanto el número de días de consumo excesivo como la ingesta total de alcohol en 30 días en un subgrupo de pacientes obesos con IMC superior a 30 kg/m². (24)

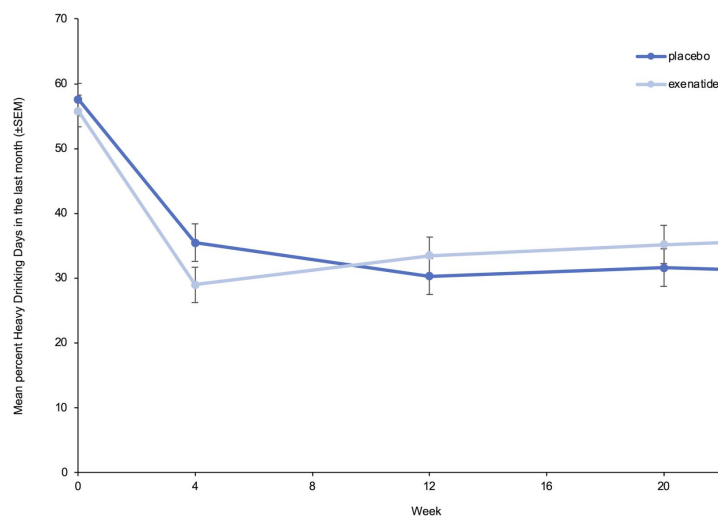


Figura 4. Representación de porcentaje de los días de consumo excesivo de alcohol en el último mes según la semana de tratamiento (placebo o exenatida) en la que se encontraban los pacientes.

El tercero de los fármacos analizados en ensayos clínicos sobre el consumo de alcohol es dulaglutida, el cual fue empleado en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, publicado en 2023. Este estudio evalúa los efectos de 12 semanas de tratamiento con dulaglutida sobre el consumo de alcohol durante el abandono del hábito tabáquico, cuando se asocia al tratamiento estándar para dejar de fumar, es decir, junto a vareniclina con TCC. Las 151 personas que reportaron consumo de alcohol al inicio del estudio fueron aleatorizadas 1:1 en dos grupos: dulaglutida 0'75 mg/semana inicial o 1'5 mg/semana en la dosis de mantenimiento, y placebo.

El hallazgo principal del presente estudio fue que los participantes con tratamiento farmacológico consumieron un 29% menos estimado de alcohol tras 12 semanas de tratamiento con dulaglutida respecto a los que consumieron placebo. (25)

Adicionalmente a los estudios con estos 3 fármacos, también se ha propuesto un protocolo de ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, con 108

pacientes diagnosticados con TUA y obesidad mórbida ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Serán aleatorizados en dos grupos diferentes con semaglutida o placebo durante 26 semanas, en combinación con 10 sesiones de TCC estandarizada. El resultado principalmente buscado es el cambio en el consumo de alcohol en puntos porcentuales.

Los resultados de este protocolo publicado en enero de 2025 no están disponibles. Sin embargo, en un análisis exploratorio realizado en pacientes con y sin obesidad, la ingesta de alcohol se redujo significativamente en el grupo tratado con exenatida en los pacientes obesos con TUA, pero no en aquellos sin obesidad. (26)

Respecto a la evidencia clínica sobre los agonistas GLP-1 en personas con **trastornos por consumo de psicoestimulantes**, en esta revisión se recogen 2 artículos.

En el primero de ellos se estudia el efecto de la administración aguda de exenatida sobre los efectos conductuales y subjetivos de la cocaína en personas con trastorno por consumo de cocaína (TCC). Los 13 participantes recibieron una única inyección de 5 microgramos (μg) de exenatida sc o placebo 3 horas antes de la administración de cocaína de cada sesión experimental.

Respecto a los resultados conductuales obtenidos, el tratamiento previo con exenatida no modificó el número de infusiones en comparación con el pretratamiento con placebo, tampoco alteró los comportamientos relacionados con la cocaína ni los efectos subjetivos en personas con TCC. A pesar de estos resultados, existen numerosas limitaciones que deben considerarse en la interpretación de estos resultados, como el pretratamiento agudo en lugar de crónico y la evaluación de una sola dosis. (27)

Recientemente se ha publicado un protocolo de ensayo clínico que tiene como objetivo evaluar el efecto de los agonistas del GLP-1R sobre el consumo de tabaco en pacientes con DM2. La duración será de 24 semanas, al inicio de las cuales los pacientes serán asignados de manera aleatoria al brazo experimental (grupo GLP-1) o al grupo comparador activo (inhibidores DPP-4), además de recibir todos ellos tratamiento psicosocial. Los resultados serán evaluados utilizando las puntuaciones de la Prueba de Fagerström de Dependencia a la Nicotina (FTND) en las semanas 0,1,4,12 y 24 de tratamiento, la cual evalúa el tiempo hasta la toma del primer cigarrillo, cantidad fumada y la dificultad para no fumar en lugares prohibidos. (28)

5.2 Estudios preclínicos

Numerosos estudios en animales han demostrado que la activación del GLP-1R puede reducir sustancialmente las conductas relacionadas con los trastornos adictivos, como las recaídas, síndrome de abstinencia o búsqueda de recompensa, aunque principalmente sobre el nivel de consumo de la sustancia adictiva. La primera que se abordará es el **alcohol**:

Es el caso de un estudio realizado en 2020, en el cual se investigaron los efectos de diferentes fármacos que actúan en el GLP-1R sobre la ingesta y la preferencia de alcohol en ratas Wistar macho. Para ello fueron agrupadas en dos cohortes: en 12 ratas se estudiaron agonistas GLP-1 (AR231453, APD668, liraglutida y semaglutida) y el inhibidor de la DPP-4 sitagliptina, mientras que en otras 12, se estudiaron los efectos de la exendina 9-39 (Ex9-39), antagonista GLP-1R.

En este estudio se ha demostrado que liraglutida y semaglutida redujeron de forma potente, aunque transitoria la ingesta voluntaria de alcohol en roedores. En particular, semaglutida redujo la preferencia por el alcohol, mientras que liraglutida la disminuyó significativamente a la vez que aumentó la ingesta de

agua, lo que sugiere que los efectos de la liraglutida podrían no ser selectivos para el alcohol. Sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de dicho receptor mediante la coadministración de Ex9-39 no impidió la disminución en la ingesta de alcohol inducida por liraglutida o semaglutida. La falta de eficacia del antagonista podría deberse a las diferentes vidas medias de los fármacos, sugiriendo que, aunque no se conozca de manera exacta el perfil metabólico de Ex9-39, su vida media sería similar a la de su péptido parenteral, exendina-4, y menor que la de semaglutida y liraglutida. Este resultado también pudo deberse a que Ex9-39 tuviese limitaciones para atravesar la BHE y bloquear los receptores GLP-1 a nivel central.

Además, se halló que la inhibición de la DPP-4 no afecta ni la ingesta ni la preferencia por alcohol. Sin embargo, su administración concomitante con agonistas GPR119 podría ejercer una mayor influencia sobre la ingesta de alcohol. Este hecho también podría explicarse por el hecho de que la exposición al alcohol dañe las células L intestinales productoras de GLP-1, lo que impediría la adecuada activación de sus receptores. (29)

Se recoge otro estudio preclínico que evalúa la eficacia de la liraglutida sobre los efectos gratificantes del alcohol. Para cumplir con el objetivo, se realizaron 2 pruebas de condicionamiento de preferencia de lugar (CPL), las cuales constaban de 3 fases: pre-condicionamiento (día 1), condicionamiento (días 2-5) y post-condicionamiento (día 6). Tras su finalización, se obtuvo que la liraglutida disminuyó significativamente la ingesta de alcohol en comparación con el grupo asignado a vehículo, habiendo demostrado previamente que no había diferencia en la ingesta inicial de alcohol en ratas posteriormente asignadas al grupo con vehículo o con el fármaco. (30)

Los dos estudios que se presentan a continuación analizan el efecto de los agonistas del GLP-1, semaglutida y Ex-4, sobre el consumo de alcohol similar a una recaída, utilizando para ello un modelo de privación.

En el primero de ellos, publicado en 2023, se examina la capacidad de la semaglutida para disminuir el consumo de alcohol y recaídas, así como la búsqueda de la dosis más baja de semaglutida capaz de reducir dicho consumo. Para investigar los efectos agudos de la semaglutida en la ingesta de alcohol, se les trató con vehículo o 0'026 mg/kg de semaglutida 1 hora antes de la exposición al alcohol. Dado que en estudios previos se observó un efecto de semaglutida dependiente de la dosis, en las semanas posteriores se administró una dosis superior (0'052 mg/kg). Por otro lado, para evaluar el consumo de alcohol similar a una recaída se empleó el modelo de privación de alcohol, donde las ratas fueron privadas durante 9 días tras 8 semanas de acceso intermitente al alcohol, para posteriormente ser tratadas con vehículo o 0'026mg/kg de semaglutida.

Ambas dosis de semaglutida disminuyeron la ingesta de alcohol en ambos sexos. En ratas macho, la dosis de 0'026 mg/kg de semaglutida disminuyó la preferencia por el alcohol, reduciendo su ingesta en cada una de las sesiones de tratamiento, sin alterar la ingesta de agua o de otros líquidos. Además, la semaglutida redujo el porcentaje de aumento en la ingesta de alcohol tras la privación en ambos sexos. (31)

El siguiente de ambos estudios es uno publicado en 2020 en el cual se evalúan los efectos de Ex-4 en la administración de alcohol, la motivación por su consumo y la recaída. Se realizó mediante el modelo de acceso intermitente a alcohol en ratas, cuyo tratamiento eran inyecciones de Ex-4 en el área tegmental ventral (intra-VTA).

Para el experimento en el que se evaluaba la administración de alcohol, los días de la prueba las ratas recibían inyecciones intra-VTA de vehículo o Ex-4, y 30 minutos después eran colocadas en cámaras operantes en las que previamente se había utilizado un programa de razón fija en el cual cada toque de nariz desencadenaría la administración de una pequeña dosis de alcohol.

En el experimento en el que se evalúa la recaída, después de la administración de alcohol mediante el mismo programa de razón fija, las ratas fueron sometidas a sesiones de extinción para eliminar respuestas operantes. En la fase donde se evaluó la motivación de los animales para conseguir alcohol, se utilizó un programa de refuerzo en el que los toques de nariz necesarios para adquirir alcohol iban aumentando de manera exponencial.

Los análisis finales mostraron que ambas dosis de Ex-4 (0'01 y 0'05 μ g) redujeron significativamente las respuestas para la obtención de alcohol en comparación con el vehículo, sin diferencias entre ambas dosis. Sin embargo, Ex-4 no tuvo efecto en la readquisición de la búsqueda de alcohol tras la extinción ni sobre la motivación para obtener alcohol. Estos hallazgos evidencian que los efectos sobre la recaída y la motivación podrían estar relacionados con la modulación funcional de otras regiones cerebrales diferentes al VTA. (32)

El siguiente estudio preclínico que se abordará, tenía como objetivo estudiar si la administración intra-VTA de agonistas GLP-1R era suficiente para disminuir la ingesta de alcohol. Para ello, se administraron GLP-1, Ex-4 o Ex9-39 tanto de forma periférica como intra-VTA, según el experimento del modelo de acceso intermitente a dos botellas o del modelo CPP.

Este estudio, además de demostrar por primera vez que la estimulación del GLP-1R en el VTA reduce el consumo de alcohol, también demostró que la inyección periférica de GLP-1 o alguno de sus análogos reduce claramente la ingesta de alcohol, ya que las ratas en el grupo de tratamiento redujeron su consumo de alcohol en casi un 30% en comparación con las tratadas con vehículo. Por su parte, la administración del antagonista Ex9-39 produjo un aumento del consumo de alcohol al cabo de 1 hora, pasando a ser este resultado significativamente estadístico a las 24 horas. (33)

El siguiente estudio preclínico, publicado en 2017, evalúa el efecto del tratamiento diario con una dosis baja de Ex-4 sobre la ingesta de alcohol utilizando un modelo de privación al alcohol, en el cual a partir del tercer día de privación, se les inyectó Ex-4 o placebo diariamente, y una vez finalizado este periodo, volvieron a tener acceso al alcohol. El tratamiento continuó siendo administrado hasta 8 días después de finalizar la privación para evaluar el consumo de alcohol inducido por la privación.

Cuando los ratones volvieron a disponer de alcohol tras la etapa de privación, la ingesta de alcohol aumentó de manera significativa en relación con los niveles iniciales de consumo en el grupo tratado con solución salina, pero no lo hizo en el grupo tratado con Ex-4. De manera similar, la preferencia por el alcohol aumentó significativamente en relación con los niveles iniciales de consumo en el grupo tratado con solución salina, pero no en el grupo con Ex-4. Adicionalmente, los ratones tratados con Ex-4 tardaron significativamente más tiempo antes de tomar su primer trago de alcohol tras la privación. (34)

El estudio que se presenta a continuación también evalúa los efectos que provoca Ex-4 sobre la autoadministración intravenosa de alcohol en ratones, pero esta vez mediante un modelo de condicionamiento operante. El procedimiento consistió en que cada vez que introducían el hocico en un orificio que detecta dicha entrada mediante células fotoeléctricas (*nose poke*), adquirirían un efecto reforzador de alcohol consistente en la administración de 75 o 125 mg/kg/infusión, dependiendo de la sesión. Una vez cumplidos los criterios de adquisición, los ratones tuvieron acceso a 75 mg/kg/infusión de alcohol, pero en este caso, 30 minutos después de la inyección intraperitoneal de Ex-4 (1'8 o 3'2 µg/kg) o solución salina.

Tal y como se puede observar en la figura 5, el pretratamiento con el agonista del GLP-1R, Ex-4, consiguió reducir en todos los ratones la autoadministración de alcohol respecto de la ingesta inicial. (35)

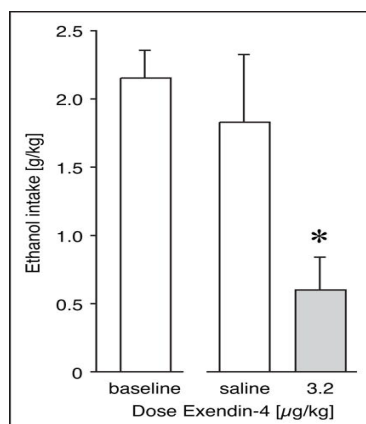


Figura 5. Ingesta de etanol (g/kg) por sesión, al inicio y después del pretratamiento con solución salina o con 3'2 μ g/kg de Ex-4

El siguiente estudio preclínico estudia los potenciales efectos de la dulaglutida en el TUA, evaluando diferentes dosis del fármaco y tiempos de tratamiento. Se trata de un estudio publicado en 2020 con ratas Hcc Han Wistar, las cuales en primer lugar fueron sometidas a un paradigma de acceso intermitente de alcohol con acceso a dos botellas, para posteriormente, en función del nivel de consumo, ser asignadas al grupo control o tratamiento. A continuación, se realizaron diferentes experimentos, primero para evaluar las dosis de 0'1 mg/kg y 0'05 mg/kg, y después para evaluar los efectos de 5 o 9 semanas de tratamiento. Los resultados obtenidos fueron prometedores ya que el tratamiento con dulaglutida tanto de 5 como de 9 semanas, en comparación con el vehículo, redujo la ingesta de alcohol durante el tratamiento, así como la preferencia por el alcohol una vez finalizado el mismo. Por otro lado, en ratas macho ambas dosis de dulaglutida disminuyeron la ingesta, pero no la preferencia de alcohol. (36)

Como último estudio preclínico que evalúa el papel de los agonistas GLP-1 en el TUA, se describe uno realizado con 20 monos Vervet macho que investiga el papel de la semaglutida. Inicialmente se midió durante 10 días el consumo de alcohol, para después, según el consumo obtenido, ser aleatorizados de manera equilibrada en 2 grupos para recibir vehículo o semaglutida (0'01, 0'03

o 0'05 mg/kg de semaglutida vía sc). Se demostró que el grupo que recibió 0'05 mg/kg de semaglutida, tuvo una reducción significativa en el consumo de alcohol en comparación con el grupo control. Sin embargo, durante el periodo de lavado no hubo diferencias de consumo entre ambos grupos, lo que sugiere que se necesite una estimulación continua de los receptores GLP-1 para reducir el consumo de alcohol en individuos con preferencia por el alcohol. (37)

Además de los estudios que han evaluado el efecto de diversos agonistas GLP-1 sobre el consumo y motivación por el alcohol, se han publicado diversos artículos en los que se evalúan los efectos de estos fármacos en modelos animales de trastorno por consumo de **psicoestimulantes**.

El primero fue un estudio publicado en 2015, en el cual se utilizaron ratones NMRI macho para el experimento de administración aguda de cocaína y ratones C57B1/6 machos para la administración crónica.

Los hallazgos obtenidos revelan que Ex-4 inhibe la autoadministración aguda de cocaína en ratones. Concretamente en uno de los experimentos se halló que la administración de las dosis más altas de Ex-4 empleadas (30 y 100 µg/kg) disminuyeron la administración de la dosis máxima efectiva de cocaína en ratones. Además, la curva dosis-respuesta obtenida, sugiere que el efecto de la estimulación del GLP-1R no puede ser superado por la administración de dosis más altas de cocaína. Adicionalmente, este fármaco inhibe la administración crónica de cocaína en ratones, obteniéndose que la cocaína no tuvo efecto sobre los toques de nariz emitidos por aquellos animales pretratados con el fármaco. (38)

Existe otro estudio en el cual se ha evaluado el efecto de Ex-4 sobre la búsqueda de cocaína en ratas. Se trata de un estudio publicado en 2018 con ratas macho, a las cuales una vez se les había extinguido la conducta de consumo de cocaína, las ratas fueron tratadas con vehículo o 3 µg/kg de Ex-4 marcada con fluoresceína (fluoro-Ex-4) 1 hora antes de una inyección de

cocaína. Para determinar si los efectos de Ex-4 administrada periféricamente se deben a la activación de los receptores GLP-1 en el cerebro, administró el antagonista Ex9-39 intra-VTA antes de la administración de fluoro-Ex-4. Los resultados indicaron que la búsqueda de cocaína se atenuó significativamente en ratas pretratadas con 3 µg/kg de fluoro-Ex-4 en comparación con los controles tratados con vehículo. Esta dosis produjo efectos similares al malestar en ratas, por tanto se probaron dosis más bajas y se obtuvo que las dosis de 0'1 y 0'2 µg/kg de fluoro-Ex-4 también redujeron la búsqueda de cocaína. (39)

El tercero de los estudios que evalúan los efectos de la activación del GLP-1R en conductas adictivas relacionadas con sustancias psicoestimulantes se trata de uno publicado en 2023. Es un estudio preclínico en el cual se evalúa la eficacia de liraglutida para atenuar la búsqueda de nicotina en ratas. Con el objetivo de determinar si la administración repetida de liraglutida es suficiente para atenuar la reincorporación de la conducta de búsqueda de nicotina, las ratas fueron pretratadas diariamente con vehículo o liraglutida.

El estudio mostró que la liraglutida atenuó la administración y la reincorporación de la nicotina en ratas de ambos sexos. Las mediciones obtenidas el último día de administración de nicotina revelaron que las respuestas totales de palanca activa y las infusiones de nicotina se redujeron significativamente en ratas tratadas con 25 µg/kg de liraglutida, en comparación con los controles tratados con vehículo. (40)

Para finalizar con la descripción de los artículos que se incluyen en esta revisión, se explican dos estudios preclínicos que evalúan el efecto de los agonistas GLP-1 sobre los trastornos adictivos con sustancias **opioides**.

El primero de ellos, publicado en 2020, evalúa el papel de linagliptina, inhibidor selectivo de la DPP-4, sobre los efectos gratificantes de la morfina en ratas en el CPL. Los experimentos incluyeron 4 procedimientos, que fueron la expresión

y adquisición de la preferencia de lugar para la morfina, y la extinción y restablecimiento de dicha preferencia. El procedimiento experimental consistió en las 3 fases típicas del paradigma CPL descritas anteriormente.

Los resultados obtenidos demostraron que la linagliptina inhibe la expresión y adquisición, acelera la extinción y finalmente, reduce el restablecimiento del CPL inducido por la morfina. De manera más detallada, se obtuvo que una sola inyección de linagliptina en dos dosis diferentes (10 y 20 mg/kg) inhibió de forma estadísticamente significativa la expresión de CPL inducido por morfina. Además, la inyección de 10 mg/kg del fármaco inhibió el restablecimiento del CPL inducido por morfina en las ratas condicionadas con morfina. (41)

Por último, se presenta un estudio publicado en 2019 que evalúa los efectos de Ex-4 sobre las conductas relacionadas con los opioides en ratones macho, examinando también el CPL. La prueba de CPL y actividad locomotora se dividió en las 3 fases descritas previamente. En función del pretratamiento que recibieron, si solución salina o morfina, y el compartimento al que fueron destinados según el tiempo que pasaron en cada uno de ellos durante el pre-condicionamiento, resultaron 4 grupos de tratamiento durante la fase de acondicionamiento: Ex-4 y morfina, Ex-4 y solución salina, solución salina y morfina, y solución salina y solución salina.

Sin embargo, los resultados no fueron favorables, puesto que el condicionamiento con morfina produjo una preferencia de lugar significativa tanto en los ratones pretratados con solución salina como en los ratones pretratados con Ex-4. Además, el CPL, medido como el aumento porcentual del tiempo pasado en el compartimento emparejado con el fármaco, aumentó con el condicionamiento con morfina en relación con la solución salina, sin efecto por tanto del tratamiento con Ex-4. Estos resultados pueden explicarse debido a la elevada complejidad de la señalización de GLP-1 en el cerebro. (42)

6. DISCUSIÓN

Tras el análisis de los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática acerca del potencial papel de los fármacos agonistas del GLP-1R en el tratamiento de los trastornos adictivos, se han identificado varios hallazgos relevantes que permiten valorar su posible utilidad terapéutica en este contexto.

La evidencia preclínica disponible muestra de forma consistente una reducción del consumo de diversas sustancias adictivas (alcohol, psicoestimulantes y opioides). Sin embargo, el traslado de estos resultados al ámbito clínico presenta una mayor heterogeneidad. Si bien los resultados generales apuntan hacia un efecto beneficioso, la falta de significación estadística o de eficacia en algunos de los ensayos hace que se puedan cuestionar ciertos hallazgos, como que el uso de dosis relativamente bajas para maximizar la eficacia y seguridad pudo disminuir la capacidad de detección de eventos clínicamente relevantes. Una de las observaciones más influyentes de esta discusión es que la eficacia de estos fármacos se maximiza en pacientes con comorbilidad de obesidad o DM2. En estos individuos, los agonistas del GLP-1R no sólo ejercen sus conocidos efectos a nivel metabólico, sino que parecen modular los circuitos de recompensa cerebrales implicados en la conducta adictiva.

La variabilidad observada en la respuesta terapéutica también podría estar relacionada con la duración de acción de estos fármacos: semaglutida y tirzepatida, caracterizados por una mayor semivida, podrían ofrecer ventajas respecto a los agonistas de vida media corta, como exenatida o liraglutida. Asimismo, las características de la población incluida en los estudios pueden influir significativamente en los resultados: motivación para iniciar tratamiento, la presencia de comorbilidades metabólicas o psiquiátricas y el uso concomitante de otros fármacos que puedan alterar la farmacocinética de los agonistas GLP-1R.

En relación con el tipo de sustancia adictiva estudiada, el trastorno por consumo de alcohol constituye hasta la fecha el ámbito en el que se ha acumulado mayor evidencia sobre el uso de agonistas GLP-1, con un total de 8 estudios clínicos publicados y decenas de estudios en animales. Los datos sugieren no sólo una disminución de la cantidad total de alcohol consumido, sino también en el número de días de consumo excesivo (*binge drinking*), una disminución del ansia o deseo intenso de consumo (*craving*) y una menor probabilidad de hospitalización relacionada con el TUA.

Por su parte, en el caso de los psicoestimulantes estudiados, como cocaína y nicotina, los resultados disponibles son más limitados y heterogéneos: la exenatida a dosis bajas no produce cambios significativos en la autoadministración de cocaína ni en los efectos subjetivos experimentados por los pacientes con trastorno por consumo de esta sustancia. Estos hallazgos sugieren que las dosis efectivas para modular los circuitos neurobiológicos implicados en la adicción podrían diferir de las utilizadas habitualmente en el tratamiento de la diabetes. De manera similar, en el trastorno por consumo de opioides se han observado resultados dispares: mientras que algunos inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), como la linagliptina, han mostrado una reducción significativa del CPL, inducido por morfina en modelos experimentales, otros agonistas del GLP-1, como exendina, no han demostrado efectos comparables. A pesar de estas limitaciones, los resultados preliminares obtenidos en relación con cocaína y nicotina abren una nueva vía terapéutica en un ámbito en el que las opciones farmacológicas disponibles continúan siendo limitadas o presentan eficacia moderada.

La comprensión precisa de los mecanismos de acción responsables de estos efectos constituye otro aspecto clave que requiere mayor investigación. Aunque ya se ha descrito el papel de estos fármacos en la modulación de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, también se contempla que su efecto sobre las adicciones pueda deberse a la activación de los GLP-1R en otras

regiones del SNC. En el VTA, podría atenuar las conductas relacionadas con la recompensa, en la amígdala el componente emocional asociado a esta recompensa y en el hipocampo, podría influir de manera indirecta también sobre las conductas vinculadas a la recompensa. Su conocimiento más preciso podría facilitar el desarrollo de nuevas moléculas o estrategias terapéuticas combinadas que maximicen la respuesta terapéutica. (43)

Por otra parte, resulta necesario ampliar la evidencia clínica en ensayos que evalúen tanto la seguridad como la dosis óptima de estos fármacos en el contexto de las adicciones. Aunque la mayor parte de sus reacciones adversas asociadas son de carácter gastrointestinal, la vigilancia de la salud mental es esencial dado el elevado grado de comorbilidad entre los pacientes con trastorno por consumo de sustancias y trastornos psiquiátricos. A pesar de las alertas tempranas sobre una posible relación de la semaglutida con el pensamiento suicida, estudios recientes sugieren que los agonistas GLP-1 podrían presentar menos riesgo de suicidio en comparación con los tratamientos convencionales empleados en pacientes con trastornos adictivos. Otro aspecto relevante que aún se debe clarificar es la persistencia de los efectos terapéuticos tras la interrupción del tratamiento. Algunos ensayos clínicos han mostrado resultados esperanzadores, evidenciando una reducción sostenida del consumo de sustancias adictivas en pacientes que han sido tratados durante 6 semanas con agonistas GLP-1.

Finalmente, considerando estos resultados en términos de salud pública, el consumo de alcohol y tabaco, junto con la obesidad, se sitúan entre las principales causas prevenibles de mortalidad a nivel mundial, por lo que el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces dirigidas a estas condiciones representa una prioridad sanitaria. En este contexto, los agonistas del GLP-1R podrían desempeñar un papel relevante en el futuro manejo de los trastornos adictivos, especialmente en aquellos con comorbilidades metabólicas.

7. CONCLUSIONES

- Los fármacos agonistas GLP-1 presentan una prometedora diana para el tratamiento de estos trastornos debido a su acción sobre las áreas cerebrales implicadas en el sistema de recompensa: núcleo accumbens y VTA.
- El TUA es el más estudiado en relación con el potencial terapéutico de los agonistas GLP-1, presentando resultados más consistentes en los resultados clínicos.
- La evidencia preclínica es amplia, mostrando que los agonistas GLP-1 reducen el consumo de sustancias, conducta de búsqueda de droga y la recaída.
- La eficacia de los agonistas GLP-1 puede verse influenciada por factores individuales de los pacientes como comorbilidades metabólicas como DM2 y obesidad, características genéticas o perfil clínico.
- La aprobación de estos fármacos para otras indicaciones constituye una ventaja para su posible reposicionamiento terapéutico en el área de las adicciones.
- Es necesario llevar a cabo ensayos clínicos más amplios y de mayor calidad, en los que se evalúe también la seguridad del tratamiento a largo plazo, la posología y el posible efecto rebote, que permitan confirmar los prometedores resultados observados en los numerosos estudios preclínicos realizados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. 2025. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/adiccion>
2. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Encuestas y estudios [Internet]. 2025. Available from: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2025/2025_Informe_EDADES.pdf
3. Cada año fallecen más de 3 millones de personas, sobre todo varones, debido al consumo de alcohol y drogas [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2024. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/25-06-2024-over-3-million-annual-deaths-due-to-alcohol-and-drug-use-majority-among-men>
4. Khan M. Generalidades sobre el uso de sustancias [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2022. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-psi%C3%A1tricos/trastornos-relacionados-con-sustancias/generalidades-sobre-el-uso-de-sustancias>
5. Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. Manual de TRASTORNOS ADICTIVOS 2ª Edición [Internet]. Academia.edu. 2021. Available from: https://www.academia.edu/46931911/Manual_de_TRASTORNOS_ADICTIVOS_2a_Edici%C3%B3n
6. AdminRegenera. El circuito de recompensa cerebral y las Adicciones ¿Cómo recuperarlo? [Internet]. Regenera Health | Líderes en Medicina Integrativa y Psiconeuroinmunología. 2024. Available from: <https://regenerahealth.com/blog/circuito-de-recompensa-cerebral-y-adicciones/>
7. Triglia A. Sistema de recompensa del cerebro: ¿qué es y cómo funciona? [Internet]. Psicologiaymente.com. Psicología y Mente; 2017. Available from: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/sistema-recompensa-cerebro>
8. Martínez E. El Núcleo Accumbens, anatomía, función y su relación con las adicciones [Internet]. www.psicoactiva.com. 2018. Available from: <https://www.psicoactiva.com/blog/nucleo-accumbens-anatomia-funcion/>
9. National Institute on Drug Abuse. Las drogas y el cerebro [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2020. Available from: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-la-ciencia-de-la-adiccion/las-drogas-y-el-cerebro>
10. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. The Cycle of Alcohol Addiction [Internet]. www.niaaa.nih.gov. 2021. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/cycle-alcohol-addiction>
11. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - DSM 5 [Internet]. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014. Available from: <https://www.federaciocatalanadah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
12. Guadalsalus. ¿Cuáles son las consecuencias de las adicciones? [Internet]. Guadalsalus - Centro de desintoxicación. 2023. Available from: <https://www.guadalsalus.com/blog/consecuencias-de-las-adicciones>
13. National Institute on Drug Abuse. Tratamiento y recuperación [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2020. Available from: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-la-ciencia-de-la-adiccion/tratamiento-y-recuperacion>
14. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Junio 2022 [Internet]. Farmacoterapia de las drogodependencias. 2022 Jun. Available from: <https://www.farmaceticos.com/wp-content/uploads/2022/06/Punto-Farmacologico-161-Farmacoterapia-de-las-drogodependencias.pdf>

15. ¿Qué es la terapia conductual? [Internet]. XRHealth. 2021. Available from: <https://www.xr.health/eu-es/blog/terapia-conductual/>
16. García Fernández G, García Rodríguez O, Secades Villa R. Papeles del Psicólogo [Internet]. Vols. 32, núm 2, pp 159-165. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos; 2011. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/778/77818544005.pdf>
17. Kruse Klausen M, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2021 Sep 16;179(4):625–41.
18. Nicolaus Bruns VI, Tressler EH, Vendruscolo LF, Leggio L, Mehdi Farokhnia. IUPHAR review – Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and substance use disorders: An emerging pharmacotherapeutic target. *Pharmacological Research* [Internet]. 2024 Sep 1;207:107312–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39032839/>
19. Markku Lähteenvuo, Jari Tiihonen, Anssi Solismaa, Antti Tanskanen, Ellenor Mittendorfer-Rutz, Taipale H. Repurposing Semaglutide and Liraglutide for Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2025 Jan 1;82(1):94–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39535805/>
20. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population. *Nature communications* [Internet]. 2024 May 28;4548. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-48780-6#change-history>
21. Quddos F, Hubshman Z, Tegge AN, Sane DC, MartíE, Kablinger AS, et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 Nov 28;13:20998. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10684505/>
22. Henney AE, Riley DR, Heague M, Roberts CA, Hydes TJ, Anson M, et al. Relative efficacy of GLP-1 and GLP-1/GIP receptor agonists in the prevention of alcohol-use disorders using a target trial emulation approach. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2025 Oct 7;28(1):137–50. Available from: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.70169>
23. Hendershot CS, Bremmer MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2025 Apr;82(4):395–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39937469/>
24. Klausen MK, Jensen ME, Møller M, Le Dous N, Jensen AMØ, Zeeman VA, et al. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight* [Internet]. 2022 Sep 6;7(19). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/159863>
25. Probst L, Monnerat S, Vogt DR, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, et al. Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation. *JCI Insight* [Internet]. 2023 Nov 22;8(22). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10721313/>
26. Klausen MK, Tugba Kuzey, Pedersen JN, Justesen SK, Rasmussen L, Knorr UB, et al. Does semaglutide reduce alcohol intake in Danish patients with alcohol use disorder and comorbid obesity? Trial protocol of a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial (the SEMALCO trial). *BMJ Open* [Internet]. 2025 Jan 8;15(1):e086454–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39779270/>
27. Angarita GA, Matuskey D, Pittman B, Costeines JL, Potenza MN, Jastreboff AM, et al. Testing the effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide on cocaine self-administration and subjective responses in humans with cocaine use disorder. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2021 Apr;1:221:108614. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621809/>
28. Effect of Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist Stimulation on Smoking Consumption in Type 2 Diabetes Patients [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06924697?tab=study>

29. Marty VN, Farokhnia M, Munier JJ, Mulpuri Y, Leggio L, Spigelman I. Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Suppress Voluntary Alcohol Intake in Male Wistar Rats. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2020 Dec 23;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.599646/full>
30. Vallöf D, Maccioni P, Colombo G, Mandrapa M, Jörnulf JW, Egecioglu E, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide attenuates the reinforcing properties of alcohol in rodents. *Addiction Biology* [Internet]. 2015 Aug 25;21(2):422–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adb.12295>
31. Cajsa Aranäs, Edvardsson CE, Shevchouk OT, Zhang Q, Witley S, Sebastian Blid Sköldheden, et al. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. *eBioMedicine* [Internet]. 2023 Jun 7;93:104642. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10363436/>
32. Dixon TN, McNally GP, Ong ZY. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Signaling in the Ventral Tegmental Area Reduces Alcohol Self-Administration in Male Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2020 Aug 16;44(10):2118–29. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acer.14437?casa_token=3cPOuoRGhb8A AAAA%3AbB4eJXHlNgqR2yJakX-Km5Xm2leCP3t5GdlT-KDYz_rTNWxgNpyk9V8BNn8jRCbN8txuv1tBqKWks9w
33. Shirazi RH, Dickson SL, Skibicka KP. Gut Peptide GLP-1 and Its Analogue, Exendin-4, Decrease Alcohol Intake and Reward. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Apr 16;8(4):e61965. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061965>
34. Thomsen M, Dencker D, Gitta Wörtwein, Weikop P, Egecioglu E, Elisabet Jerlhag, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist Exendin-4 decreases relapse-like drinking in socially housed mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Apr 28];160:14–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305717302897>
35. Gunnar Sørensen, S. Barak Caine, Thomsen M. Effects of the GLP-1 Agonist Exendin-4 on Intravenous Ethanol Self-Administration in Mice. 2016 Aug 31;40(10):2247–52. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5048549/>
36. Vallöf D, Kalafateli AL, Jerlhag E. Shibboleth Authentication Request [Internet]. *Translational Psychiatry*. Nature; 2020. Available from: <https://www-nature-com.publicaciones.umh.es/articles/s41398-020-00923-1#Sec2>
37. Anders Fink-Jensen, Gitta Wörtwein, Mette Kruse Klausen, Jens Juul Holst, Bolette Hartman, Morgan Thomsen, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide on alcohol consumption in alcohol-preferring male vervet monkeys. *Psychopharmacology/Psychopharmacologia* [Internet]. 2024 Jun 17;242(1):63–70. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11742737/>
38. Gunnar Sørensen, Reddy IA, Weikop P, Graham DL, Stanwood GD, Gitta Wörtwein, et al. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exendin-4 reduces cocaine self-administration in mice. 2015 Oct 1;149:262–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938415003492?casa_token=cbmWD2NXAn8AAAAA:rzUL_6hxMM_kZ67hgd841sTJpvTU7k0IRbtwjOH-aQaWqvAb4gf_o4octNBwPWDC3cd1p8qOy-A
39. Hernandez NS, Ige KY, Miettlicki-Baase EG, Molina-Castro GC, Turner CA, Hayes MR, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the ventral tegmental area attenuates cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018 Feb 14;43(10):2000–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-018-0010-3>
40. Herman RJ, Hayes MR, J. Audrain-McGovern, R.L. Ashare, Schmidt HD. Liraglutide attenuates nicotine self-administration as well as nicotine seeking and hyperphagia during withdrawal in male and female rats. *Psychopharmacology/Psychopharmacologia* [Internet]. 2023 May 2;240(6):1373–86. Available from: <https://link-springer-com.publicaciones.umh.es/article/10.1007/s00213-023-06376-w>

41. Łupina M, Talarek S, Kotlińska J, Gibuła-Tarłowska E, Listos P, Listos J. The role of linagliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in the morphine rewarding effects in rats. *Neurochemistry International* [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Dec 7];133:104616. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018619305832>
42. Bornebusch AB, Fink-Jensen A, Wörtwein G, Seeley RJ, Thomsen M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Does Not Reduce Abuse-Related Effects of Opioid Drugs. *eNeuro* [Internet]. 2019 Mar 1;6(2). Available from: <https://www.eneuro.org/content/6/2/ENEURO.0443-18.2019.abstract>
43. Marquez-Meneses JD, Olaya-Bonilla SA, Barrera-Carreño S, Tibaduiza-Arévalo LC, Forero-Cárdenas S, Carrillo-Vaca L, et al. GLP-1 Analogues in the Neurobiology of Addiction: Translational Insights and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2025 Jun 1;26(11):5338. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/11/5338?>



9. ANEXOS

ESTUDIO	DISEÑO DEL ESTUDIO	PARTICIPANTES	TRATAMIENTO	CONTROL	DURACIÓN	MEDIDAS DE RESULTADOS	HALLAZGOS
ESTUDIOS CLÍNICOS							
19.Lähteen vu M, Tiihonen J, Solismaa A, Tanskanen A, Mittendorfer-Rutz E, Taipale H. et al, 2025	Estudio observacional (cohortes)	227.866 personas diagnosticadas con TUA entre 2006-2021	Semaglutida, liraglutida, exenatida y dulaglutida	Medicamentos aprobados para el TUA: disulfiram acamprosa to y naltrexona	Mediana = 8,8 años	<u>Principal:</u> hospitalización por TUA <u>Secundarios:</u> hospitalización relacionada con un TUS, hospitalización por causas somáticas e intento de suicidio	Semaglutida y liraglutida se asocian con una reducción del riesgo de hospitalización por TUA, incluso en pacientes con obesidad o DM2
23.Henderson C, Bremmer M, Palandino M, Kostantinis G, Gilmore T, Sullivan N, et al, 2025	Ensayo clínico fase 2, doble ciego, aleatorizado, de brazos paralelos	48 pacientes con TUA que no buscaban tratamiento (Centro médico académico de EEUU entre septiembre 2022 y febrero 2024)	Semaglutida subcutánea (sc) (0'25mg/semana durante 4 semanas, 0'5mg/semana durante 4 semanas y 1mg/1 semana)	Placebo	9 semanas de tratamiento (medicación o placebo) + 1 evaluación final en semana 10	<u>Principal:</u> autoadministración objetiva de alcohol en el laboratorio, y medida antes y después del tratamiento.	Semaglutida redujo la cantidad de alcohol semanal consumido y el ansia de consumo, sin afectar a la cantidad de

							días de consumo
27. Angarita G, Matuskey D, Pittman B, Costeines J, Potenza M, Jastreboff A, et al, 2021	Ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado e intraindividual	13 personas con TCC	Exenatida sc (5 µg) 3 horas antes de la autoadministración de cocaína intravenosa durante 90 minutos (16mg/70kg/bolo)	Placebo	Estudio realizado entre diciembre de 2014 y julio de 2018	Efectos de la administración aguda de exenatida frente a placebo sobre los objetivos conductuales y subjetivos de la cocaína	No hay evidencia de que la exenatida en dosis bajas altere la autoadministración de cocaína ni los efectos subjetivos de las personas con trastorno por consumo de cocaína.
26. Kruse Klausen M, Kuzey T, Niemann J, Keller S, Rasmussen L, Knorr U, et al, 2025	Protocolo de ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego y de un solo centro	108 pacientes diagnosticados con TUA y obesidad mórbida (IMC ≥ 30 kg/m ²)	Semaglutida (en inyector de pluma FlexTouch precargado con dosis de 0'25, 0'5, 1, 1'7 y 2'4 mg) administrado una vez a la semana + TCC	Placebo (administrado con jeringas precargadas) administrado una vez a la semana + TCC	26 semanas	<u>Principal:</u> cambio en el consumo de alcohol en puntos porcentuales.	Los resultados del protocolo no están disponibles. El consumo de alcohol se redujo significativamente en el grupo tratado con exenatida en los

							pacientes obesos con TUA, pero no en aquellos sin obesidad
20.Wang W, Volkow N, Berger N, Davis P, Kaelber D, Xu R, 2024	Estudio observacional (cohortes retrospectivo)	83825 pacientes con obesidad y sin antecedentes de TUA 4254 pacientes con obesidad y diagnóstico previo de TUA 598.803 pacientes con DM2 y sin diagnóstico previo de TUA 22113 con DM2 y con diagnóstico previo de TUA	Semaglutida	Medicamentos antiobesidad no GLP-1RA, naltrexona y topiramato	12 meses después del evento índice (primera prescripción de semaglutida, medicamentos antiobesidad no-GLP-1RA o naltrexona/topiramato)	<u>Principal:</u> Riesgo de diagnóstico recurrente e incidente de TUA	En comparación con los medicamentos antiobesidad no GLP-1RA, la semaglutida se asoció con un riesgo significativamente menor de diagnóstico recurrente e incidente de TUA, tanto en pacientes con obesidad como con DM2

24. Kruse Klausen K, Ebbensen M, Moller M, Le Dous N, Ostegaard A, Alberte V, et al, 2022	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	127 pacientes con TUA que buscaban tratamiento (58 de ellos completaron el ensayo)	Exenatida 2 mg vía subcutánea (1 vez a la semana) + TCC	Placebo + TCC	26 semanas	<u>Principal:</u> reducción del número de días de consumo excesivo de alcohol	Exenatida no redujo significativamente el número de días de consumo excesivo de alcohol en comparación con placebo, pero sí lo hizo en un subgrupo de pacientes con IMC>30kg/m2
21. Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, Sane D, Marti E, Kablinger A, Gatchalian K, et al, 2023	Estudio observacional (cohortes) mediante metodología autoinformada y la observación pasiva	153 pacientes bebedores habituales de alcohol con IMC≥30 que tomaron semaglutida o tirzepatida durante 30 o más días	Toma de semaglutida o tirzepatida durante 30 o más días	Pacientes sin medicación para la DM2 o la pérdida de peso		Evaluar el efecto de semaglutida y tirzepatida sobre el consumo de alcohol en pacientes que lo toman para la obesidad	Las personas con obesidad que tomaban semaglutida o tirzepatida consumieron, en promedio, significativamente menos alcohol que quienes no tomaban medicación para la DM2 o

							la pérdida de peso.
22. Henney A, Riley D, MBChB, Heague M, Roberts C, Hydes T et al, 2025	Emulación de 4 ensayos en pacientes elegibles con DM2 que no tenían diagnóstico previo de AUD	4 ensayos objetivo de 7.165 pacientes tratados con tirzepatida, 20.198 con semaglutida, 6565 con liraglutida y 19.061 con dulaglutida	Tirzepatida, semaglutida, liraglutida, dulaglutida	Inhibidores DPP4	Desde el inicio del tratamiento farmacológico hasta: diagnóstico de TUA, la muerte, pérdida de seguimiento o alcanzar los 18 meses después del inicio del tratamiento	<u>Principal:</u> diagnóstico de TUA (evento índice). <u>Secundario:</u> mortalidad por todas las causas	Tirzepatida y semaglutida se asociaron con una reducción significativa del riesgo de TUA incidente en comparación con los inhibidores DPP-4
25. Probst L, Monnerat S, Vogt D, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A et al, 2023	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de grupos paralelos.	Cohorte inicial de 255 participantes, de los cuales 151 reportaron consumo de alcohol, 92 de ellas mujeres	Dulaglutida (n=76). 1º semana=0'75 mg/0'5mL Siguientes semanas =1'5mg/0'5mL + vareniclina + asesoramiento conductual	Placebo (n=75). 0'5mL de NaCl al 0'9% +vareniclin a + asesoramiento conductual	12 semanas de tratamiento	Evalúa el consumo de alcohol durante el abandono del hábito tabáquico con vareniclina +TCC	En la semana 12 de tratamiento, los participantes que recibieron dulaglutida consumieron un 29% menos de alcohol que los participantes

							que recibieron placebo.
28. Song Juan, 2025	Protocolo de ensayo clínico aleatorizado, controlado y paralelo	Pacientes con DM2 (varones y de entre 18 a 75 años)	Agonistas GLP-1R	Inhibidores DPP-4	24 semanas	<u>Principal:</u> puntuaciones de la prueba de Fagerström de dependencia de la nicotina (FTND) Evalúa el consumo de tabaco en pacientes con DM2	No disponibles (finalización estimada del estudio 1/7/2026)
ESTUDIOS PRECLÍNICOS							

29.Marty V, Faronkhnia M, Munier J, Mulpuri Y, Leggio L, Spigelman, 2020	Estudio preclínico (2 cohortes distintas de ratas)	24 ratas Wistar macho expuestas a acceso intermitente a dos botellas	1º cohorte: AR231453, APD668, liraglutida, semaglutida y sitagliptina vía intraperitoneal (ip) 2º cohorte: exendina-4 (Ex4) vía ip	Agua, a la cual tenían acceso durante 24 horas los lunes miércoles y viernes	Las presentaciones de etanol se realizaron hasta que las ratas alcanzaron un nivel de consumo constante y alto antes de la administración del fármaco	Evaluar la transición del consumo social al consumo excesivo de alcohol, el consumo excesivo de alcohol, la búsqueda de alcohol, la recaída y las neuroadaptaciones relacionadas con la ingesta excesiva de alcohol.	Liraglutida y semaglutida redujeron de forma potente la ingesta voluntaria de etanol; semaglutida también redujo la preferencia. La sitagliptina (inhibidor DPP-4) no afectó a la ingesta ni a la preferencia por etanol. Ex9-39 no impidió la disminución en la ingesta de etanol inducida por liraglutida o semaglutida.
--	--	--	---	--	---	--	--

31. Aranas C, Edvardsson C, Shevchouk, Zhang Q, Witley S, Blid S et al, 2023	Estudio preclínico	Ratas Wistar Rcc/Han macho y hembra adultas de la misma edad	Semaglutida vía sc 1h antes de la exposición a alcohol. Se utilizó a 2 dosis=0,026 o 0,052 mg/kg	Vehículo	1º: 8-10 semanas de evaluación del consumo de alcohol 2º: 3 semanas para identificar la dosis efectiva más baja para reducir la ingesta de alcohol (0'0026 mg/kg) 3º: 3 semanas para ver el efecto dependiente de la dosis de semaglutida (0'052mg/kg)	-Determinar la capacidad de la semaglutida de disminuir el consumo de alcohol cuando es similar a una recaída -Determinar la dosis efectiva de semaglutida más baja para reducir el consumo de alcohol	Ambas dosis de semaglutida redujeron la ingesta de alcohol en ambos sexos. Semaglutida redujo el porcentaje de aumento de ingesta de alcohol tras la privación en ambos sexos.
38. Sorensen G, Reddy I, Weikop P, Graham D, Stanwood G, Wortwein G, et al, 2015	Estudio preclínico	Ratones NMRI macho entre 20-22 g autoadministración aguda Ratones C57B1/6 machos entre 20-24 g autoadministración crónica	Ex4 (30-100 µg/kg) vía ip 90-100 min antes que la cocaína	Solución salina		<u>Principal:</u> Efectos de Ex4 sobre la autoadministración aguda y crónica de cocaína en ratones	Ex4 inhibe la autoadministración aguda de cocaína en ratones. El efecto de la estimulación de GLP-1 no puede ser superado por dosis más

							altas de cocaína
32. Dixon T, McNally G, Yi Ong Z, 2020	Estudio preclínico	Ratas Long-Evans sometidas al procedimiento de acceso intermitente de elección de 2 botellas	Inyecciones intra-VTA de Ex4 (0'01, 0'05 µg).	Vehículo (NaCl 0'9%)	4 semanas: acceso intermitente al alcohol. 4 semanas: modelo operante de autoadministración de alcohol	Evaluación de los efectos de Ex4 del VTA sobre la autoadministración de alcohol, motivación y recaída	La administración intra-VTA de Ex4 redujo significativamente la autoadministración de alcohol, sin efecto sobre la recaída y la motivación
39. Hernandez N, Ige K, Mietlicki-Baase E, Carlo G, Turner C, Hayes M, et al, 2018	Estudio preclínico	Ratas macho Sprague-Dawley de 225-250 g	Ex4 marcado con fluoresceína (fluoro-Ex4), 0'01, 0'1, 0'2 µg/kg vía ip hora antes de una inyección de cebado aguda de cocaína (10 mg/kg)	Vehículo		Evaluar el efecto de Ex4 en el restablecimiento de la conducta de búsqueda de drogas y determinar si los efectos se deben a la activación directa de los receptores	La búsqueda de cocaína se atenuó en ratas pretratadas con 3 µg/kg de fluoro-Ex4 en comparación con placebo, aunque produjo efectos de malestar.

						GLP-1 en el VTA	
33. Shirazi R, Dickson S, Slibicka K, 2013	Estudio preclínico	Ratas Wistar macho de 250g o ratones NMRI macho de 22g	GLP-1, Ex4 y el antagonista del receptor GLP-1, Exendin9-39 (Ex9-39) (vía ip e intra-VTA)	Solución salina		Evaluar si la activación del GLP-1R en el VTA es suficiente para reducir la ingesta de alcohol en ratas Wistar macho	La inyección tanto periférica como en el VTA de GLP-1 y Ex4 redujo la ingesta de alcohol en comparación con placebo. Ex9-39 aumentó el consumo de alcohol en 1 hora
41. Łupina, M, Talarek S, Kotlinska, Gibuta-Tartowska E, Listos P, Listos J, 2020	Estudio preclínico que se centra en el papel de la linagliptina en los efectos gratificantes de la	Ratas Wistar macho (160-200 g)	Linagliptina (inhibidor selectivo de DPP-4): dosis de 10 y 20 mg/kg vía ip	Solución salina	1º día: fase de pre-condicionamiento 2º-4º día: fase de acondicionamiento o 5º día: post-condicionamiento 6º-10º día: fase de extinción	Efectos de la linagliptina sobre la expresión, adquisición, extinción y restablecimiento de CPP inducida por morfina	Linagliptina inhibe la expresión y adquisición, acelera la extinción y reduce el restablecimiento de la CPP inducida por la morfina

	morfina en ratas				11º día: reincorporación		
42. Billefeld A, Fink-Jensen A, Wörtwein G, Seeley R, Thomsen M, 2019	Estudio preclínico que se centra en el abuso de opioides	Ratones macho C57BL/6NTac (B6) (para la prueba de CPP)	Ex4: 10 µg/kg, de manera diaria 30 minutos antes de cada sesión	Solución salina	10 días de duración Día 1: pre-condicionamiento Días 2-9: acondicionamiento Día 10: post-condicionamiento	Evaluar los efectos de Ex4 sobre la CPP inducida por la morfina	El condicionamiento con morfina produjo una preferencia de lugar significativa tanto en Ex4 como en placebo.
34. Thomsen M, Dencker D, Wörtwein G, Weikop P, Egecioglu E, Jerlhag E et al, 2017	Estudio preclínico	24 ratones macho C57BL/6NTac sin tratamiento experimental con 10 semanas de edad	Exendin-4 administración sc (1'5 µg/kg/día)	Solución salina NaCl al 0'9%	Habitación: 5 días Consumo libre de alcohol: 3 semanas Privación: 10 días (a partir del 3º día se administra fármaco o placebo)	<u>Principal:</u> Evaluar el efecto del tratamiento diario con una dosis baja de Ex4 sobre la ingesta de alcohol <u>Secundario:</u> Evaluar la frecuencia, tamaño y la duración de	Ex4 redujo la ingesta de alcohol en ratones tras el periodo de privación, así como la preferencia por el alcohol respecto al grupo tratado con placebo.

						los episodios de consumo.	
35. Sorensen G, Caine S, Thomsen M, 2016	Estudio preclínico	Ratones macho C57BL/6J con 8 semanas de edad	Ex4 a dosis de 1'8 o 3'2 µg/kg	Solución salina		Evaluar los efectos de Ex4 sobre la autoadministración intravenosa de etanol en ratones	El pretratamiento agudo con 3'2 µg/kg de Ex4 redujo la autoadministración de alcohol en todos los ratones.
37. Fink-Jensen A, Wörtekin G, Kruse Klausen M, Juul Holst J, Hartmann B, Thomsen M, et al, 2024	Estudio preclínico	23 monos velvet macho adultos jóvenes (4'4-6'5kg) con preferencia por el alcohol	Semaglutida (dosis escalonadas de 0'01, 0'03 y 0'05mg/kg) vía sc dos veces por semana durante 2 semanas	Solución salina vía sc		<u>Principal:</u> evaluar el efecto de la semaglutida en el TUA	0'05 mg/kg de semaglutida vía sc 2 veces/semana redujo significativamente el consumo de alcohol en comparación con el grupo control Durante el periodo de lavado no hubo

							diferencias entre grupos
40. Herman RJ, Hayes S, Audrain-Mc Govern J, Ashare RL, Schmidt H, 2023	Estudio preclínico sobre la búsqueda de nicotina	Ratas Sprague-Dawley macho (n=63) y hembra (n=58) con un peso de 225-250 mg	Liraglutida (25 µg/kg) vía ip	Vehículo		Eficacia de liraglutida para atenuar la ingesta y la búsqueda de nicotina en ratas	La liraglutida atenuó la autoadministración y la reincorporación de la nicotina en ratas de ambos sexos
30. Vallöf D, Maccioni P, Colombo G, Mandrapa M, Winsa J, Egecioglu E et al, 2015	Estudio preclínico sobre el efecto de la liraglutida en TUA	36 ratones NMRI adultos machos (12 en cada grupo: veh-alc, lir-alc y lir-veh)	Liraglutida: 0'05 o 0'1mg/kg vía sc Alcohol: 1'75g/kg vía ip	NaCl 0'9%	Tras 10-12 semanas de acceso intermitente al alcohol se realizaron los experimentos de consumo de alcohol	Evaluar los efectos de la liraglutida sobre los efectos gratificantes del alcohol, así como la consolidación de la memoria de una recompensa	El tratamiento con liraglutida redujo significativamente la ingesta de alcohol en comparación con el vehículo.

36. Vallof D, Kalafateli A, Jerlah E, 2020	Estudio preclínico sobre el efecto de dulaglutida en TUA	Ratas Rcc Han Wistar adultas, macho y hembra	0'05 mg/kg o 0'1 mg/kg dulaglutida vía sc	NaCl 0'9%	1° Acceso intermitente de etanol con 2 botellas 2°Evaluación ambas dosis de dulaglutida 3° Efecto de 0'1 mg/kg en 5 o 9 semanas de tratamiento con dulaglutida	El tratamiento con dulaglutida durante 5 y 9 semanas redujo la ingesta y la preferencia por el alcohol una vez finalizado el tratamiento
--	--	--	---	-----------	--	--

