SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

GLP-1 en trastornos por uso de sustancias: Neurobiología, evidencia clínica y agenda de investigación

Marlene Concepción Espínola Zárate[1], Sannie Ihael Saldivar Burgos[2], Francisco Javier González Benitez[3], Alex Tomas Alcaraz Varela[4], Juliana Pereira Duarte[5], Kelly Raquel López Dominguez[5], Vanessa Polyana de Sousa Vasco[5], Denize Gomes Pinto[5]

[1]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sol, filial Ciudad del Este; [2]Hospital Regional del Instituto de Previsión Social (IPS), Ciudad del Este, Paraguay; [3]Facultad de Ciencias de la Salud (FACISA), Universidad Nacional del Este, Minga Guazú, Paraguay; [4]Hospital Distrital de María Auxiliadora, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, María Auxiliadora, Itapúa, Paraguay; [5]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

Recibido: 2 abr 2026
Aceptado: 24 may 2026
Publicado: 6 jun 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.24

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: Los trastornos por uso de sustancias (TUS) afectan a más de 280 millones de personas a nivel mundial y presentan tasas de recaída superiores al 60 % incluso con tratamiento activo. El arsenal farmacológico disponible es escaso y no existe ningún agente aprobado para el trastorno por uso de cocaína o cannabis. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) han emergido como candidatos terapéuticos de alta relevancia dado que sus receptores se expresan en el sistema mesolímbico dopaminérgico.

Métodos: Se realizó una revisión integrativa siguiendo la metodología de Whittemore y Knafl (2005). La búsqueda sistemática se ejecutó en PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science para el período enero 2020 – abril 2026. Se incluyeron 32 estudios tras aplicar criterios de elegibilidad predefinidos. La calidad metodológica se evaluó con RoB 2, ROBINS-I y AMSTAR-2 según el diseño de cada estudio.

Resultados: Los GLP-1RA modulan los circuitos de recompensa mediante la atenuación de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la modulación gabaérgica en el área tegmental ventral. En el trastorno por uso de alcohol, la semaglutida redujo el consumo en un ensayo aleatorizado (β = −0,48; IC 95 %: −0,85 a −0,11) y el riesgo de hospitalización en un 36 % en una cohorte de 227 866 participantes (RHa = 0,64; IC 95 %: 0,50–0,83). Se observaron efectos protectores sobre los trastornos por uso de opioides, cannabis y nicotina. Los eventos adversos fueron predominantemente gastrointestinales y de intensidad leve a moderada.

Conclusiones: Los GLP-1RA representan la clase farmacológica con mayor promesa en el campo de los TUS en la última década. La confirmación mediante ensayos fase 3 de gran escala es la prioridad más urgente de la agenda de

Correspondencia: Marlene Concepción Espínola Zárate. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sol, filial Ciudad del Este.
✉ marlene_ez@hotmail.com.
Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

investigación en este campo.

Palabras clave: agonistas del receptor GLP-1, trastornos por uso de sustancias, semaglutida, sistema dopaminérgico mesolímbico, craving, trastorno por uso de alcohol, liraglutida.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) constituyen una de las crisis de salud pública más costosas e infraatendidas del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 280 millones de personas presentan un TUS activo a nivel global (1). El trastorno por uso de alcohol (TUA) por sí solo causa 3 millones de muertes anuales, equivalentes al 5,3 % de toda la mortalidad global (2). Los trastornos por uso de opioides superan los 500 000 decesos anuales en todo el mundo, y en Estados Unidos las muertes por sobredosis de opioides alcanzaron 107 543 en 2023 (3). A pesar de esta carga epidemiológica, las opciones farmacológicas aprobadas siguen siendo escasas, con tasas de recaída que superan el 60 % incluso con tratamiento activo (4).

El arsenal farmacológico disponible para los TUS presenta limitaciones estructurales significativas. Para el TUA, únicamente naltrexona, acamprosato y disulfiram cuentan con aprobación regulatoria en la mayoría de los países; sin embargo, su eficacia es modesta y su adherencia a largo plazo es reducida (5). Para el trastorno por uso de cocaína y cannabis, no existe ningún fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Los tratamientos conductuales, aunque eficaces, son insuficientes para sostener la abstinencia a largo plazo en la mayoría de los pacientes (6). Esta brecha terapéutica refleja, en parte, una comprensión incompleta de los sustratos neurobiológicos de la adicción.

En este contexto, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), originalmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, han captado un interés científico sin precedentes como candidatos para el tratamiento de los TUS. El fundamento biológico es sólido: los receptores GLP-1 se expresan abundantemente en el sistema mesolímbico dopaminérgico, incluyendo el área tegmental ventral (VTA), el núcleo accumbens (NAc) y la amígdala central (7,8). Datos preclínicos demostraron que la activación de estos receptores atenúa la liberación de dopamina inducida por sustancias adictivas y reduce la autoadministración de alcohol, cocaína y opioides en modelos animales (9,10).

El descubrimiento serendipítico de que pacientes tratados con semaglutida para pérdida de peso reportaban espontáneamente reducciones en el craving de alcohol, nicotina y otras sustancias generó un crecimiento exponencial de estudios clínicos y observacionales a partir de 2022 (11,12).

El presente trabajo tuvo como objetivos: 1) sintetizar la evidencia sobre los mecanismos neurobiológicos por los cuales los GLP-1RA modulan los circuitos de recompensa y adicción; 2) evaluar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de los GLP-1RA en TUS específicos, con énfasis en TUA y trastorno por uso de opioides; 3) caracterizar el perfil de seguridad y tolerabilidad de estos agentes en poblaciones con TUS; y 4) delinear las brechas de conocimiento y la agenda prioritaria de investigación en este campo emergente.

MÉTODOS

Diseño y protocolo del estudio

Se realizó una revisión integrativa siguiendo la metodología de Whittemore y Knafl (13), que permite la síntesis de evidencia procedente de diseños de investigación heterogéneos, incluyendo estudios experimentales, cuasiexperimentales, observacionales y teóricos. El reporte del proceso de búsqueda, selección y síntesis se realizó conforme a las directrices PRISMA 2020 (14).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica sistemática se ejecutó en cuatro bases de datos electrónicas primarias: PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science. El período cubierto fue enero de 2020 hasta abril de 2026. Se diseñaron cuatro ecuaciones de búsqueda con términos MeSH/DeCS y operadores booleanos: 1) búsqueda principal sobre GLP-1RA y trastornos por uso de sustancias; 2) mecanismos dopaminérgicos mesolímbicos; 3) evidencia clínica en TUA y trastorno por uso de opioides; y 4) seguridad y eventos adversos psiquiátricos. La integridad y la clasificación contextual de las referencias incluidas fueron verificadas mediante la plataforma Scite.ai, empleada exclusivamente como herramienta de validación bibliométrica posterior a la

búsqueda.

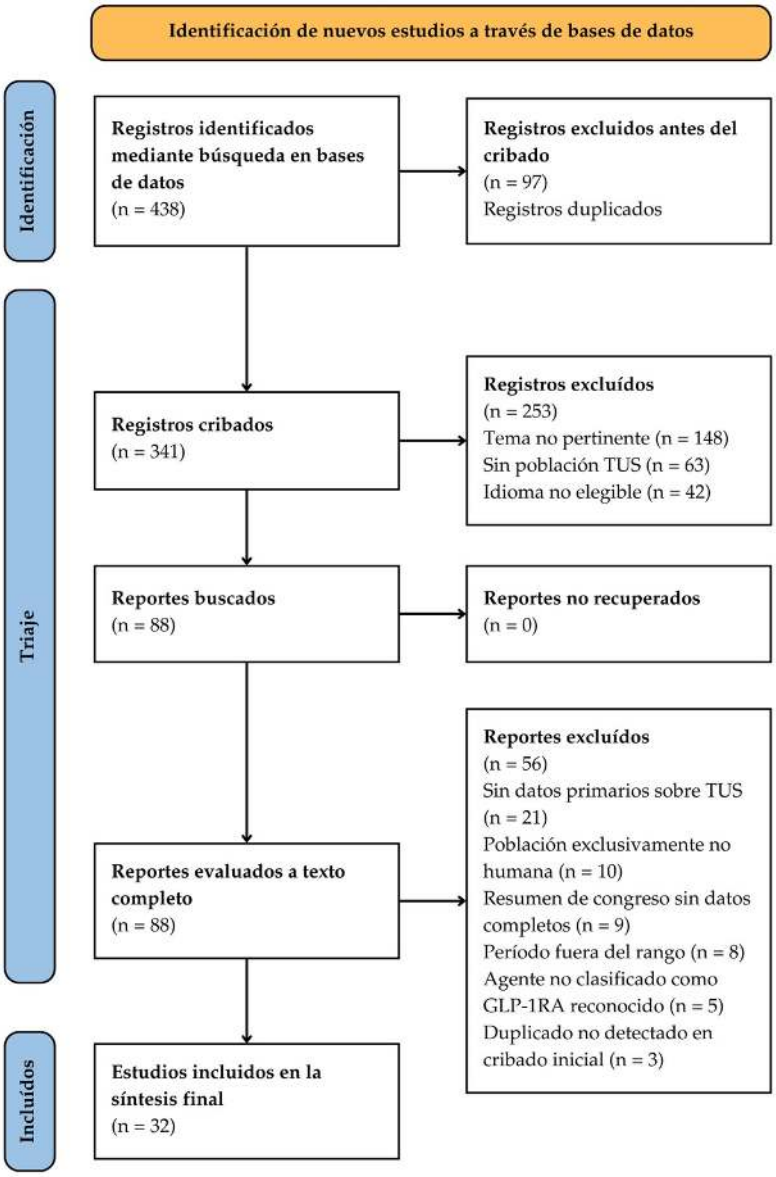


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA mostrando el proceso de selección de estudios incluidos en la revisión.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: 1) estudios publicados en inglés o español entre enero de 2020 y abril de 2026; 2) que evaluaran el efecto de uno o más GLP-1RA en al menos un TUS definido por criterios del DSM-5 o la CIE-11; 3) diseños experimentales (ensayos clínicos aleatorizados o preclínicos con correlato traslacional), observacionales (cohortes, casos y controles, registros nacionales) o de síntesis (revisiones sistemáticas y metaanálisis); y 4) que reportaran desenlaces relacionados con consumo de sustancias, craving, tasas de abstinencia o recaída, hospitalización, sobredosis o biomarcadores de recompensa.

Los criterios de exclusión incluyeron: estudios que evaluaran GLP-1RA exclusivamente en poblaciones sin TUS comórbido; resúmenes de congreso sin datos primarios publicados; estudios preclínicos sin ninguna discusión de traslación clínica; y reportes de caso únicos sin información cuantitativa estructurada.

Proceso de selección

El proceso de selección se realizó en tres fases secuenciales, siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (14). En la fase de cribado se evaluaron títulos y resúmenes de todos los registros únicos obtenidos. En la fase de elegibilidad se evaluaron los textos completos de los registros que superaron el cribado inicial. En la fase de extracción se recopiló la información relevante de los estudios que cumplieron todos los criterios de inclusión. Cada fase fue realizada por dos revisores

independientes; los desacuerdos se resolvieron mediante discusión consensuada. El flujo de selección queda documentado en la Figura 1.

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado que recogió las siguientes variables por estudio: datos bibliográficos completos (autores, año, revista, DOI); diseño metodológico y nivel de evidencia; características de la población (tamaño muestral, diagnóstico de TUS, comorbilidades); intervención farmacológica (agente GLP-1RA, dosis, duración); desenlaces primarios y secundarios medidos; principales resultados cuantitativos; y características de la evaluación de riesgo de sesgo. La extracción fue independiente y doble para todos los estudios incluidos.

Evaluación de calidad metodológica

La evaluación de calidad metodológica se realizó con herramientas validadas según el diseño de cada estudio incluido: la herramienta RoB 2 (15) para los ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles, ROBINS-I (16) para los estudios observacionales, y AMSTAR-2 para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (17). El protocolo publicado de Freet et al. (18), al no contar aún con datos de participantes, no fue objeto de evaluación de riesgo de sesgo con RoB 2 y fue excluido del cálculo de las proporciones de riesgo bajo, moderado y alto. Cada dominio se clasificó como riesgo bajo, moderado o alto.

Síntesis de evidencia

Dada la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos —que abarca desde ensayos aleatorizados de fase 2 hasta cohortes de registros de millones de pacientes y estudios preclínicos traslacionales—, la síntesis se realizó de forma narrativa estructurada, sin agrupación estadística mediante metaanálisis. Esta decisión se justifica por las diferencias en las poblaciones de pacientes, los agentes GLP-1RA utilizados, las dosis, los tiempos de seguimiento y los desenlaces medidos. Una limitación estructural inherente a este enfoque es la posibilidad de sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados positivos tienden a publicarse con mayor frecuencia. Asimismo, la evaluación de calidad se limitó a la información disponible en los artículos publicados, sin acceso a datos primarios.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda sistemática identificó 438 registros en las cuatro bases de datos primarias (PubMed/MEDLINE: n = 148; Cochrane: n = 62; Embase: n = 134; Web of Science: n = 94). Tras eliminar 97 duplicados, quedaron 341 registros únicos que fueron cribados por título y resumen. De estos, 253 fueron excluidos por irrelevancia temática, ausencia de población con TUS o idioma no elegible. Los 88 textos completos restantes fueron evaluados en detalle; 56 fueron excluidos con razones documentadas (sin datos primarios sobre TUS: n = 21; población exclusivamente no humana sin correlato clínico: n = 10; resúmenes de congreso sin datos completos: n = 9; período fuera del rango: n = 8; agente no clasificado como GLP-1RA: n = 5; duplicados tardíos: n = 3). Un total de 32 estudios cumplieron todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

Los 32 estudios incluidos abarcaron más de 1 250 000 participantes en conjunto. Conviene distinguir dos categorías de estudios por el tipo de dato analizado: los estudios con cohortes de participantes individuales identificables —cuyo rango por estudio fue de 6 a 227 866 participantes (este último correspondiente a Lähteenvuo et al. (4))— y los estudios de emulación de ensayo sobre registros electrónicos de salud administrativos a gran escala, como Wang et al. (3), que trabajó sobre 116,6 millones de registros; en estos últimos, el volumen de registros excede ampliamente el rango de participantes únicos de los estudios de cohorte convencionales. Los diseños metodológicos incluyeron 8 revisiones sistemáticas o metaanálisis (25,0 %), 7 estudios de cohorte con datos de registros de salud electrónicos (21,9 %), 5 ensayos clínicos aleatorizados o protocolos publicados (15,6 %), 6 estudios traslacionales con componente clínico (18,8 %), 4 revisiones narrativas de expertos (12,5 %) y 2 reportes o series de casos (6,3 %).

Los estudios procedían principalmente de Estados Unidos (43,8 %), Europa del Norte —Suecia, Dinamarca, Finlandia— (25,0 %) y regiones multinacionales (15,6 %); dos estudios procedían de América Latina (6,3 %). La calidad metodológica fue heterogénea: el 38,7 % de los estudios evaluables (12/31, excluyendo el protocolo de Freet et al. (18)) presentó riesgo de sesgo bajo, el 45,2 % riesgo moderado y el 16,1 % riesgo alto, predominando el sesgo de confusión en los estudios observacionales. Los detalles completos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características agregadas de los estudios incluidos.

Característica	n (%) o estadístico	Rango/detalle
Número de estudios incluidos	32	—
Participantes totales (cohortes identificables)	> 1 250 000	Rango: 6–227 866 por estudio\
Distribución geográfica		
Estados Unidos	14 (43,8 %)	Incluye estudios TriNetX multicéntricos
Europa (Suecia, Dinamarca, Finlandia, Reino Unido)	8 (25,0 %)	
Multinacional	5 (15,6 %)	
Asia (China, Japón, Turquía)	3 (9,4 %)	
América Latina	2 (6,3 %)	Revisiones sin cohortes regionales propias
Diseño metodológico		
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	8 (25,0 %)	
Estudios de cohorte con datos de registros de salud	7 (21,9 %)	Incluye emulación de ensayos objetivo
Ensayos clínicos (fase 2 o protocolo publicado)	5 (15,6 %)	2 RCT completados, 3 protocolos activos
Estudios traslacionales (preclínicos o mixtos)	6 (18,8 %)	Roedores, primates no humanos
Revisiones narrativas y perspectivas clínicas	4 (12,5 %)	
Reportes de caso y series de casos	2 (6,3 %)	
Sustancias abordadas		
Alcohol (trastorno por uso de alcohol)	22 (68,8 %)	Sustancia más estudiada
Opioides	12 (37,5 %)	
Nicotina/tabaco	9 (28,1 %)	
Cocaína y estimulantes	7 (21,9 %)	
Cannabis	4 (12,5 %)	
Poli-sustancias	6 (18,8 %)	
Agonistas GLP-1 evaluados		
Semaglutida	20 (62,5 %)	Agente más investigado (2024–2026)
Liraglutida	14 (43,8 %)	
Exenatida	11 (34,4 %)	Primer agente estudiado en SUD
Dulaglutida	6 (18,8 %)	
Otros (tirzepatida, efpeglenatida)	3 (9,4 %)	
Desenlaces primarios evaluados		
Consumo/frecuencia de sustancia	28 (87,5 %)	
Craving/ansiedad por consumo	22 (68,8 %)	
Tasas de abstinencia	12 (37,5 %)	
Hospitalización o sobredosis	8 (25,0 %)	
Biomarcadores (fosfatidiletanol, dopamina)	6 (18,8 %)	
Período de seguimiento		
Rango (semanas)	—	4–208 semanas
Mediana aproximada (semanas)	26	—
Evaluación de calidad metodológica	n = 31 estudios evaluables	
Herramienta rob 2 (ECA con datos)	4 estudios	Excluido protocolo Freet et al., 2025
Herramienta ROBINS-I (observacionales)	7 estudios	
AMSTAR-2 (revisiones sistemáticas)	8 estudios	
Riesgo de sesgo bajo	12 (38,7 %)	Sobre 31 estudios evaluables
Riesgo de sesgo moderado	14 (45,2 %)	
Riesgo de sesgo alto	5 (16,1 %)	

Nota. La tabla presenta las características agregadas de los 32 estudios incluidos en la síntesis cualitativa final. Los porcentajes en las filas de distribución geográfica y diseño metodológico son mutuamente excluyentes y suman 100 %. Los porcentajes en las filas de sustancias abordadas, agonistas GLP-1 evaluados y desenlaces primarios pueden sumar más de 100 %, dado que varios estudios abordaron más de una sustancia, agente farmacológico o desenlace simultáneamente. *El rango de participantes únicos (6–227 866) corresponde a estudios con cohortes de participantes individuales identificables. Los estudios de emulación de ensayo sobre registros electrónicos de salud administrativos (p. ej., Wang et al., 2024b) trabajaron sobre volúmenes de registros que exceden ampliamente ese rango. La evaluación de calidad metodológica se realizó sobre 31 estudios evaluables, excluyendo el protocolo de Freet et al. (2025), que no cuenta aún con datos de participantes y no es objeto de evaluación con RoB 2. SUD = trastorno por uso de sustancias; GLP-1 = péptido similar al glucagón tipo 1; RCT = ensayo clínico aleatorizado.

Mecanismos neurobiológicos de los GLP-1RA en los circuitos de recompensa

Los receptores GLP-1 se expresan de forma constitutiva en áreas cerebrales centrales para el procesamiento de la recompensa y la adicción. Los estudios traslacionales más recientes han caracterizado un circuito GLP-1 endógeno que desde el núcleo del tracto solitario proyecta hacia el VTA, donde activa neuronas GABAérgicas inhibitorias que, a su vez, modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (7). La activación de los GLP-1RA suprime la liberación de dopamina inducida por sustancias adictivas en el NAc, el principal sustrato del reforzamiento positivo de la adicción (19).

La evidencia preclínica más robusta proviene de los estudios sobre alcohol. La semaglutida redujo de forma dosis-dependiente la ingesta compulsiva de alcohol en modelos de ratones y ratas, tanto en condiciones de dependencia inducida como en el modelo de acceso intermitente (9). Dicho efecto estuvo acompañado por

un incremento de la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibitorias espontáneas en neuronas de la amígdala central y de la corteza infralímbica, lo que sugiere una modulación gabaérgica como mecanismo de acción relevante (9). Los receptores GLP-1 en el NAc, el hipocampo ventral y el septum lateral demuestran roles anatómicamente diferenciados en la regulación del reforzamiento por alcohol (8). En modelos de cocaína, la activación del circuito GLP-1 endógeno del VTA inhibió de forma significativa la búsqueda de cocaína después de la extinción (7). Los polimorfismos en el gen del receptor GLP-1 se asocian con diferencias individuales en el aprendizaje por recompensa y la anhedonia, lo que apunta a una modulación farmacogenómica de la respuesta (20).

Evidencia clínica en el trastorno por uso de alcohol

El TUA es la indicación con mayor cuerpo de evidencia clínica para los GLP-1RA. El primer ensayo clínico aleatorizado de fase 2 en TUA fue publicado por Hendershot et al. (21) en JAMA Psychiatry. Este estudio doble ciego, controlado con placebo, asignó 48 participantes adultos con TUA —sin intención de dejar de beber— a semaglutida semanal subcutánea (0,25 mg/semana escalando a 1,0 mg/semana) o placebo durante 9 semanas. La semaglutida redujo significativamente la cantidad de alcohol consumido en la tarea de autoadministración de laboratorio (tamaño del efecto: β = −0,48; IC 95 %: −0,85 a −0,11; P = 0,01) y la concentración máxima de alcohol en aliento (β = −0,46; IC 95 %: −0,87 a −0,06; P = 0,03). Asimismo, el craving semanal de alcohol se redujo de forma significativa con semaglutida (β = −0,39; IC 95 %: −0,73 a −0,06; P = 0,01), y se observó una reducción concomitante en el consumo de cigarrillos en el subgrupo de fumadores activos.

A nivel epidemiológico, el estudio de cohorte nacional sueco de Lähteenvuo et al. (4) analizó 227 866 individuos con TUA y comorbilidad de obesidad o diabetes tipo 2 con seguimiento de hasta 18 años. Mediante un modelo de regresión de Cox de efectos dentro del individuo, la semaglutida (4 321 usuarios) se asoció con el menor riesgo de hospitalización por TUA (RHa = 0,64; IC 95 %: 0,50–0,83), superando el beneficio de los medicamentos aprobados para el TUA (RHa = 0,98; IC 95 %: 0,96–1,00). La liraglutida mostró el segundo menor riesgo (RHa = 0,72; IC 95 %: 0,57–0,92). En el registro danés, Wium-Andersen et al. (22) encontraron que el uso de GLP-1RA se asoció con una reducción del 29 % en el riesgo de eventos relacionados con el alcohol en una cohorte de 21 672 pacientes. La revisión sistemática con metaanálisis de Eshraghi et al. (23) sintetizó los datos disponibles y confirmó la reducción significativa en el consumo de alcohol con GLP-1RA. En el contexto de cirugía bariátrica, Fakhoury et al. (24) demostraron que las terapias basadas en incretinas se asociaron con un 55 % de menor riesgo de TUA de nueva aparición frente a otros agentes antiobesidad (HR = 0,45; IC 95 %: 0,25–0,81).

Evidencia clínica en el trastorno por uso de opioides

La evidencia sobre GLP-1RA en el trastorno por uso de opioides (TUO) es más incipiente, pero el tamaño de los estudios es impresionante. Wang et al. (3) realizaron un estudio de emulación de ensayo objetivo en 116,6 millones de registros electrónicos de salud de la plataforma TriNetX, comparando semaglutida frente a otros antidiabéticos en pacientes con diabetes tipo 2 y TUO comórbido. La semaglutida se asoció con una reducción significativa en el riesgo de sobredosis de opioides. Freet et al. (18) publicaron el protocolo del primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa semaglutida (n = 200 participantes en programa de medicación para TUO) durante 19 semanas (NCT06548490); sus resultados son anticipados con alta expectativa científica. Los mecanismos propuestos incluyen la atenuación de la sensibilización dopaminérgica inducida por opioides (25).

Evidencia clínica en otros trastornos por uso de sustancias

Para el trastorno por uso de cannabis —la droga ilícita más consumida globalmente—, Wang et al. (26) analizaron 85 223 pacientes con obesidad de TriNetX y demostraron que la semaglutida redujo el riesgo de incidencia de trastorno por uso de cannabis en un 44 % (HR = 0,56; IC 95 %: 0,42–0,75) y la recurrencia en un 38 % (HR = 0,62; IC 95 %: 0,46–0,84), con resultados replicados en la cohorte de 596 045 pacientes con diabetes tipo 2. En lo referente al trastorno por uso de tabaco y nicotina, revisiones especializadas documentaron que la semaglutida y otros GLP-1RA reducen el craving de nicotina y la frecuencia de consumo de cigarrillos (27). El análisis de datos de redes sociales de Arillotta et al. (28) capturó reportes espontáneos de reducción de comportamientos compulsivos de uso de sustancias en usuarios de GLP-1RA. Para el trastorno por uso de cocaína, Yammine et al. (29) publicaron una serie de casos de exenatida en 6 pacientes con hallazgos preliminares prometedores en la reducción del craving y del consumo.

Perfil de seguridad y tolerabilidad

El perfil de seguridad de los GLP-1RA en las poblaciones con TUS es consistente con el observado en sus indicaciones aprobadas. Los eventos adversos

más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea, que se presentan en el 15 %–30 % de los pacientes, generalmente durante la fase de titulación y con intensidad leve a moderada (2,30). El análisis de farmacovigilancia de Chen et al. (31) en la base de datos FAERS identificó ocho categorías de eventos adversos psiquiátricos asociados a GLP-1RA, entre los cuales los más prevalentes fueron los trastornos del sueño (ROR = 2,01; IC 95 %: 1,60–2,52) y los atracones (ROR = 2,70; IC 95 %: 1,75–4,16), aunque la causalidad no puede establecerse en estudios de farmacovigilancia. En cuanto a la ideación suicida, que fue objeto de una alerta regulatoria provisional, los estudios de cohorte activos-comparadores de mayor calidad metodológica no encontraron aumento de riesgo con GLP-1RA frente a otros antidiabéticos (32). El análisis de Lähteenvuo et al. (4) tampoco encontró asociación entre semaglutida y tentativas de suicidio (RHa = 0,55; IC 95 %: 0,23–1,30). Bartkoski et al. (33) señalaron cautelas específicas para la población pediátrica, dado que la expresión de los receptores GLP-1 en el cerebro en desarrollo no ha sido completamente caracterizada.

Factores asociados con mejores resultados y brechas de conocimiento

Los análisis disponibles sugieren que varios factores podrían modular la respuesta a los GLP-1RA en TUS. La presencia de comorbilidad metabólica —obesidad y diabetes tipo 2— parece facilitar el acceso y la indicación inicial, aunque la mayor parte de la evidencia proviene de cohortes con esta comorbilidad, lo que limita la generalización (4,24). El análisis farmacogenómico de Sharafshah et al. (34) identificó vías genéticas de riesgo de adicción que convergen con los polimorfismos del receptor GLP-1R, abriendo la posibilidad de estratificación farmacogenómica de la respuesta. Las investigaciones preclínicas indican que el efecto anticraving de los GLP-1RA podría ser mayor en individuos con alta reactividad al estrés, dado el papel modulador del péptido sobre el eje corticotropo (35). Loften et al. (36) y Marquez-Meneses et al. (37) identificaron como brechas prioritarias la ausencia de ensayos controlados en poblaciones sin diabetes ni obesidad, la falta de datos sobre uso a largo plazo más allá de un año, y la necesidad de estudios mecanísticos con neuroimagen en humanos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión posicionan a los GLP-1RA como la clase farmacológica con mayor promesa en el campo de los TUS en la última década. Tres resultados merecen especial atención. Primero, existe un substrato neurobiológico bien caracterizado: los receptores GLP-1 son componentes funcionales de los circuitos mesolímbicos de recompensa, y su activación modula directamente los mismos mecanismos dopaminérgicos que subyacen a la adicción (7,19). Segundo, la evidencia clínica muestra consistencia de dirección para el TUA a través de múltiples diseños de estudio, poblaciones y agentes farmacológicos (4,21,23). Tercero, los efectos protectores se extienden más allá del alcohol hacia opioides, cannabis y nicotina, lo que sugiere un mecanismo de acción transdiagnóstico. En conjunto, estos hallazgos señalan que los GLP-1RA no son un agente puntual para una adicción específica, sino una clase con potencial de reposicionamiento amplio en la medicina de adicciones.

La magnitud del efecto de la semaglutida sobre el consumo de alcohol y el craving en el ensayo de Hendershot et al. (21) —β = −0,46 a −0,48— es comparable a los tamaños de efecto reportados para la naltrexona en estudios de laboratorio con autoadministración de alcohol en humanos (Hedges' g = −0,277 para el consumo; g = −0,286 para el craving) (38). Esta comparación es metodológicamente relevante porque el ensayo de Hendershot et al. empleó precisamente el mismo paradigma de autoadministración de laboratorio utilizado previamente en su metaanálisis —y porque el propio Hendershot es autor de ambos trabajos—, lo que convierte la referencia en una comparación directa, no solo análoga. Que un agente diseñado para la diabetes produzca un tamaño del efecto superior al del fármaco actualmente considerado de referencia para el TUA es un hallazgo de primera magnitud para la clínica.

A nivel epidemiológico, la superioridad de la semaglutida sobre los tratamientos aprobados para el TUA en el estudio de registro sueco (RHa = 0,64 frente a RHa = 0,98) es notoriamente llamativa (4). Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela metodológica: los diseños de cohorte con datos de registros administrativos son altamente susceptibles a sesgos por indicación y confusión residual. Los usuarios de semaglutida en esa cohorte eran, por definición, pacientes con diabetes tipo 2 u obesidad bajo seguimiento médico activo, lo que los distingue sistemáticamente de los usuarios de otros tratamientos para el TUA. Esta limitación no invalida el hallazgo, pero subraya la necesidad de replicación en un ensayo controlado. En contraste, el ensayo de Hendershot et al. (21), aunque pequeño (n = 48), ofrece la primera evidencia experimental verdaderamente controlada de este efecto en humanos con TUA.

El fundamento mecanístico de los efectos anticraving de los GLP-1RA sobre el alcohol es distinto al de los

opioides, lo que tiene implicaciones terapéuticas importantes. La naltrexona actúa bloqueando los receptores μ-opioides que median el reforzamiento positivo del alcohol mediante la liberación de dopamina; los GLP-1RA, en cambio, actúan más proximalmente en el circuito mesolímbico, modulando tanto las neuronas GABAérgicas del VTA como la señalización dopaminérgica en el NAc (7,9). Esta diferencia en el punto de intervención en el circuito sugiere que los GLP-1RA y la naltrexona podrían actuar de forma complementaria más que redundante, abriendo la posibilidad de estrategias combinadas que aún no han sido investigadas sistemáticamente en ensayos clínicos (2,5).

Los efectos sobre los trastornos por uso de opioides y cannabis observados en los estudios de datos reales (3,26) amplían significativamente el espectro de aplicación potencial de los GLP-1RA. No obstante, la base de evidencia para estas indicaciones es considerablemente más débil que para el TUA: proviene exclusivamente de estudios observacionales de grandes registros administrativos, sin ningún ensayo aleatorizado completado en estas poblaciones hasta la fecha. Los estudios de América Latina incluidos en esta revisión —que representan el 6,3 % del corpus— corresponden a revisiones de perspectiva sin datos de cohortes regionales propios, lo que impide una evaluación diferenciada del efecto en estas poblaciones; este es un vacío que merece atención prioritaria, dado que la prevalencia de los TUS en la región es elevada y el acceso a los GLP-1RA es estructuralmente más limitado que en los contextos donde se generó la mayor parte de la evidencia.

Las implicaciones de estos hallazgos para la práctica clínica son potencialmente transformadoras, pero requieren prudencia en su aplicación. Si los ensayos de fase 3 actualmente en curso confirman la eficacia observada, los GLP-1RA podrían convertirse en el primer tratamiento farmacológico con indicación transversal para múltiples TUS, con el valor añadido de sus efectos sobre la obesidad, el riesgo cardiovascular y la enfermedad renal crónica (39,40). Sin embargo, el costo de acceso a estos medicamentos —superior a 1 000 dólares mensuales sin cobertura de seguro— representa una barrera de equidad mayor que debe ser considerada activamente en cualquier discusión de política sanitaria (1). Los sistemas de salud de países de ingresos medios y bajos, donde la carga de los TUS es desproporcionada, no podrán beneficiarse de estos avances sin cambios estructurales en los modelos de financiación del medicamento y en las políticas de acceso.

Esta revisión tiene limitaciones metodológicas que deben reconocerse explícitamente. La evidencia controlada es aún escasa: solo un ensayo aleatorizado con datos publicados (21), de tamaño muestral pequeño y duración corta. La gran mayoría de los estudios de cohorte presentan riesgo moderado de sesgo por confusión residual no controlada (22), y la heterogeneidad metodológica entre estudios —en términos de agentes, dosis, poblaciones y desenlaces— impidió la agrupación estadística formal. El sesgo de publicación es plausible en un campo de crecimiento tan acelerado. La representación geográfica de los estudios está concentrada en Estados Unidos y Europa del Norte, lo que limita la generalización de los hallazgos a poblaciones latinoamericanas, africanas y asiáticas con perfiles genéticos, culturales y epidemiológicos distintos. Como fortalezas, esta revisión integra el cuerpo de evidencia más actualizado disponible —con inclusión de estudios publicados hasta abril de 2026—, abarca múltiples sustancias y niveles de evidencia, aplica un marco metodológico explícito y validado, y empleó verificación bibliométrica sistemática para detectar retracciones o correcciones en las referencias incluidas.

En conclusión, los GLP-1RA representan la oportunidad terapéutica más prometedora para los TUS en años recientes, con una plausibilidad neurobiológica sólida y señales clínicas convergentes que trascienden las fronteras de una sola sustancia o una sola clase de pacientes. La prioridad más urgente de la agenda de investigación es la ejecución y publicación de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 con poder estadístico adecuado, duración mínima de 52 semanas y poblaciones diversas sin restricción de comorbilidad metabólica; paralelamente, son necesarios estudios de neuroimagen en humanos para validar los mecanismos traslacionales, análisis de implementación en contextos de bajos recursos, y estudios de combinación farmacológica con los tratamientos actualmente aprobados. Las personas que viven con una adicción han esperado demasiado tiempo por tratamientos que actúen sobre la biología de su enfermedad, no solo sobre sus conductas. Si la ciencia confirma lo que la evidencia preliminar ya sugiere, la responsabilidad ética y política de garantizar el acceso equitativo a estos tratamientos será tan urgente como el hallazgo mismo.

REFERENCIAS

1. Volkow ND, Xu R. GLP-1R agonist medications for addiction treatment. Addiction. 2025 Feb;120(2):198–200.
2. Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. Br J Pharmacol. 2022 Feb;179(4):625–41.

3. Wang W, Volkow ND, Wang Q, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, et al. Semaglutide and opioid overdose risk in patients with type 2 diabetes and opioid use disorder. JAMA Netw Open. 2024 Sept 3;7(9):e2435247.
4. Lähteenvuo M, Tiihonen J, Solismaa A, Tanskanen A, Mittendorfer-Rutz E, Taipale H. Repurposing semaglutide and liraglutide for alcohol use disorder. JAMA Psychiatry. 2025 Jan 1;82(1):94–8.
5. Liu T, Shi F, Guo Z, Li H, Qin D. Therapeutic potential of the novel GLP-1 receptor agonist semaglutide in alcohol use disorder. Pharmacopsychiatry. 2025 Nov;58(6):255–62.
6. Noemi Torres I, Barroso Alverde MJ. Assessment of the potential of GLP-1 analogs in the treatment of addictions: A literature review. Subst Use Addctn J. 2026 Jan;47(1):271–8.
7. Merkel R, Hernandez NS, Weir V, Zhang Y, Caffrey A, Rich MT, et al. An endogenous GLP-1 circuit engages VTA GABA neurons to regulate mesolimbic dopamine neurons and attenuate cocaine seeking. Sci Adv. 2025 Feb 28;11(9):eadr5051.
8. Allingbjerg M-L, Hansen SN, Secher A, Thomsen M. Glucagon-like peptide-1 receptors in nucleus accumbens, ventral hippocampus, and lateral septum reduce alcohol reinforcement in mice. Exp Clin Psychopharmacol. 2023 June;31(3):612–20.
9. Chuong V, Farokhnia M, Khom S, Pince CL, Elvig SK, Vlkolinsky R, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. JCI Insight. 2023 June 22;8(12):e170671.
10. Colvin KJ, Killen HS, Kanter MJ, Halperin MC, Engel L, Currie PJ. Brain site-specific inhibitory effects of the GLP-1 analogue exendin-4 on alcohol intake and operant responding for palatable food. Int J Mol Sci. 2020 Dec 19;21(24):E9710.
11. Kulicka N. GLP-1 receptor agonists and addiction-related behaviours: A translational perspective. Diabetes Obes Metab. 2025 Aug;27(8):4617–8.
12. Nestor LJ, Ersche KD. Gut hormones: Possible mediators of addictive disorders? Eur Addict Res. 2024 Oct 10;30(6):339–46.
13. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53.
14. 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. 2021 Mar 29;372:n71.
15. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898.
16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sept 21;358:j4008.
18. Freet CS, Shuler K, Kawasaki S, Weintraub E, Greenblatt A, Kladney M, et al. Efficacy of the GLP-1 receptor agonist, semaglutide, in abstinence from illicit and nonprescribed opioids in an outpatient population with OUD: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. Addict Sci Clin Pract. 2025 Oct 30;20(1):89.
19. Amorim Moreira Alves G, Teranishi M, Teixeira de Castro Gonçalves Ortega AC, James F, Perera Molligoda Arachchige AS. Mechanisms of GLP-1 in modulating craving and addiction: Neurobiological and translational insights. Med Sci (Basel). 2025 Aug 15;13(3):136.
20. Yapici-Eser H, Appadurai V, Eren CY, Yazici D, Chen C-Y, Öngür D, et al. Association between GLP-1 receptor gene polymorphisms with reward learning, anhedonia and depression diagnosis. Acta Neuropsychiatr. 2020 Aug;32(4):218–25.
21. Hendershot CS, Bremmer MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR, et al. Once-weekly semaglutide in adults with alcohol use disorder: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2025 Apr 1;82(4):395–405.
22. Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Fink-Jensen A, Rungby J, Jørgensen MB, Osler M. Use of GLP-1 receptor agonists and subsequent risk of alcohol-related events. A nationwide register-based cohort and self-controlled case series study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 Nov;131(5):372–9.
23. Eshraghi R, Ghadimi DJ, Montazerinamin S, Bahrami A, Kachela Y, Rezasoltani M, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2025 Dec;90(103645):103645.
24. Fakhoury B, Sierra L, Rama K, Jahagirdar V, Díaz LA, Arab JP. Incretin-based therapies and post-bariatric surgery alcohol use disorder. JAMA Netw Open. 2025 Dec 1;8(12):e2549086.
25. Zhu C, Li H, Kong X, Wang Y, Sun T, Wang F. Possible mechanisms underlying the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist on cocaine use disorder. Front Pharmacol. 2022 Mar 1;13:819470.
26. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with reduced incidence and relapse of cannabis use disorder in real-world populations: a retrospective cohort study. Mol Psychiatry. 2024 Aug;29(8):2587–98.
27. Phoenix Pulmonary and Research Education Foundation, Gilbert, AZ USA, Robbins R. Glucagon□like Peptide-1 Agonists and Smoking Cessation: A Brief Review. Southwest J Pulm Crit Care Sleep. 2024 Nov 5;29(5):48–52.
28. Arillotta D, Floresta G, Papanti Pelletier GD, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, et al. Exploring the potential impact

of GLP-1 receptor agonists on substance use, compulsive behavior, and libido: Insights from social media using a mixed-methods approach. Brain Sci. 2024 June 20;14(6):617.
29. Yammine L, Balderas JC, Weaver MF, Schmitz JM. Feasibility of exenatide, a GLP-1R agonist, for treating cocaine use disorder: A case series study. J Addict Med. 2023 Feb 16;17(4):481–4.
30. Sa B, Maristany A, Subramaniam A, Guillen R, Buonocore B, Smith A, et al. Psychiatric effects of GLP-1 receptor agonists: A systematic review of emerging evidence. Diabetes Obes Metab. 2026 Jan;28(1):50–9.
31. Chen W, Cai P, Zou W, Fu Z. Psychiatric adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 6;15:1330936.
32. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, Suissa S, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. BMJ. 2025 Feb 26;388:e080679.
33. Bartkoski M, Poweleit EA, Stancil SL. GLP-1 agonists for pediatric psychopharmacology: Opportunities and cautions. Clin Transl Sci. 2025 June;18(6):e70262.
34. Sharafshah A, Lewandrowski K-U, Gold MS, Fuehrlein B, Ashford JW, Thanos PK, et al. In silico pharmacogenomic assessment of glucagon-like Peptide-1 (GLP1) agonists and the Genetic Addiction Risk Score (GARS) related pathways: Implications for Suicidal Ideation and substance use disorder. Curr Neuropharmacol. 2025;23(8):974–95.
35. Klausen MK, Knudsen GM, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Effects of GLP-1 receptor agonists in alcohol use disorder. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2025 Mar;136(3):e70004.
36. Loften A, Farokhnia M, Vendruscolo LF, Leggio L. Neuroendocrinology meets addiction: Emerging pharmacotherapies on the horizon. J Intern Med. 2025 Nov;298(5):392–423.
37. 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. Int J Mol Sci. 2025 June 1;26(11):5338.
38. Hendershot CS, Wardell JD, Samokhvalov AV, Rehm J. Effects of naltrexone on alcohol self-administration and craving: meta-analysis of human laboratory studies: Naltrexone human lab studies. Addict Biol. 2017 Nov 1;22(6):1515–27.
39. Himmerich H, McElroy SL. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in psychiatry. J Clin Psychopharmacol. 2024 Apr 18;44(3):207–10.
40. Lee S, Yin L, Teopiz KM, Wong S, Han Le G, Xiao N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on psychiatric disorders: a systematic review. Ther Adv Psychopharmacol. 2025 Dec 21;15(20451253251396304):20451253251396304.