



Baclofeno en el tratamiento de la dependencia al alcohol: ¿una nueva esperanza fallida?

Baclofen in treatment of alcohol dependence: a new disappointed hope?

Eduardo López-Briz*, José Olcina Rodríguez**

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, España). CASP España.

**Unidad de Alcohología. Departamento de Salud de Gandía. Gandía (Valencia, España).

Recibido: 28/11/2018 · Aceptado: 03/12/2018

Referencia

Rose, A.K.; Jones, A. (2018). Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*, 113(8):1396-1406. <https://doi.org/10.1111/add.14191>

Resumen

Desde hace algunos años, el baclofeno, un agonista de los receptores B del gamma-aminobutirato (GABA) clásicamente utilizado en el tratamiento de la espasticidad, viene apareciendo con cierta frecuencia en medios especializados como una alternativa en el tratamiento de los trastornos relacionados con el uso de alcohol (TRUA). Con objeto de analizar y sintetizar la evidencia clínica disponible, Rose & Jones llevaron a cabo una revisión sistemática (RS) con meta-análisis que se comenta a continuación.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López-Briz
e-mail: lopez_edubri@gva.es



DISEÑO

El artículo propone una RS con meta-análisis de ensayos clínicos de baclofeno comparado con placebo en dependencia alcohólica, en los que se hubiera medido alguno de los parámetros que habitualmente se utilizan en este tipo de estudios: número de días de abstinencia, número de días de ingesta abusiva de alcohol, tasas de abstinencia, reducciones en el *craving*, en la ansiedad o en la depresión.

Para ello revisaron tres bases de datos electrónicas (SCOPUS, PsycINFO, PubMed) hasta octubre de 2017 en busca de artículos que incluyeran las palabras “baclofen” y “alcohol”. Se hizo seguimiento de las referencias y se contactó con los autores de los artículos publicados en busca de posibles trabajos no publicados. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos publicados en revistas con revisión por pares, en los que se hubiera medido alguno de los resultados primarios (días de abstinencia, días de bebida, tasa de abstinencia) o secundarios de interés (*craving*, ansiedad, depresión).

La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta de análisis de sesgos de la *Cochrane Collaboration*, que contempla aspectos como la generación de la secuencia de aleatorización y su ocultación, el cegado de participantes y de personal, la pérdida o comunicación selectiva de datos, el sesgo de selección y las diferencias de tratamiento entre grupos.

Para las tasas de abstinencia se calculó la odds ratio (OR) a partir de la cual se determinó el número necesario a tratar (NNT). Para medidas no categóricas y que incluían valores discretos del tamaño del efecto (p.ej. el *craving*)

se utilizó la diferencia estandarizada de medias (DEM). Cuando se compararon dos dosis de baclofeno se utilizó como dato la media de efecto de ambas. La heterogeneidad estadística de los estudios se determinó mediante el estadístico I^2 . El meta-análisis no se preregistró.

RESULTADOS

Se recuperaron para el meta-análisis 12 artículos con ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión. La calidad de los estudios de acuerdo con el riesgo de sesgo fue aceptable, con la mayor parte de los ítems situados en la zona de bajo riesgo de sesgo. La inspección visual de los diagramas de embudo (*funnel plot*) mostró una considerable asimetría, lo que habla en favor de una alta probabilidad de sesgo de publicación, es decir, de que haya estudios que no hayan sido recuperados y analizados.

De los resultados clínicos de interés considerados, no se pudieron poner de manifiesto diferencias entre baclofeno y placebo en los días de abstinencia (6 artículos), en los días de bebida abusiva (6 artículos), en el *craving* (11 artículos), en la depresión (8 artículos) ni en la ansiedad (8 artículos). Solo hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abstinencia (6 artículos), donde la probabilidad de que baclofeno produjera abstinencia fue 2,67 veces mayor que la de placebo (OR 2,67; IC 95% 1,03-6,93), con un NNT de 8 (IC 95% 5-16)¹.

Con respecto a la seguridad del tratamiento con baclofeno, los autores mencionan únicamente la sedación.

¹ Es necesario tratar a 8 pacientes con baclofeno para obtener 1 paciente abstinente más que si lo hacemos con placebo. Dicho de otro modo, baclofeno indujo abstinencia en 21 pacientes más de cada 100 que placebo.



Los autores concluyen que, a pesar de que baclofeno había mostrado beneficios en TRUA en estudios no aleatorizados, la síntesis de la evidencia parece indicar que únicamente podría ser beneficioso en la mejora de las tasas de abstinencia, pero que aún quedan importantes cuestiones por responder.

COMENTARIO

La limitada disponibilidad de tratamientos de que disponemos frente a la dependencia a alcohol (naltrexona, acamprosato, disulfiram, nalmefeno) ha estimulado la búsqueda de alternativas, y baclofeno ha sido una de las sustancias más investigadas en este sentido. Su atractivo mecanismo como agonista del GABA lo sitúa en una posición clave en este ámbito (de Beaufrepaire, 2018), lo que ha llevado a que se intentara utilizar no sólo en los TRUA sino también en tabaquismo (Franklin et al., 2009) o en dependencia al gamma-hidroxibutirato (Beurmanjer et al., 2018).

La RS de Rose & Jones es un meritorio esfuerzo por arrojar un poco de claridad sobre el papel de baclofeno en el alcoholismo, que, lamentablemente, ha proporcionado resultados negativos. Sin embargo, es necesario resaltar algunos aspectos de la revisión que han de ser tenidos en cuenta.

Uno de los aspectos claves de toda investigación es plantear adecuadamente la pregunta a la que se intenta dar respuesta, y las RS (como investigación de síntesis) no son ajenas a este criterio. En el caso de las RS sobre tratamiento es de gran ayuda ajustarse al formato conocido como PICO, acrónimo de *Patients – Intervention – Comparison – Outcomes* (Cabello López & Empananza Knörr, 2015), para definir bien los términos

del trabajo. De acuerdo con ello, debería establecerse antes de la búsqueda en las bases de datos qué tipo de pacientes vamos a estudiar (en nuestro caso, dependientes del alcohol), qué intervención vamos a valorar (baclofeno), frente a qué (placebo) y qué vamos a medir (número de días de abstinencia, número de días de ingesta abusiva de alcohol, tasas de abstinencia, reducciones en el *craving*, en la ansiedad o en la depresión). El último párrafo de la Introducción, lugar donde habitualmente se definen los objetivos del trabajo en las publicaciones, debe reflejar esta pregunta PICO, cosa que no se da con demasiada precisión en el artículo de Rose & Jones, y que obliga al lector no avezado a desplazarse por el artículo para encontrar las piezas de la pregunta.

Mayor importancia tiene en nuestra opinión la búsqueda efectuada. Los autores afirman haber revisado tres bases de datos (SCOPUS, PsycINFO y PubMed) en busca de artículos que recogieran ensayos clínicos aleatorizados donde, como se ha dicho antes, se comparara baclofeno con placebo. Sin embargo, la falta de revisión de EMBASE es una lacra importante para esta RS. Repitiendo la estructura de la búsqueda llevada a cabo por Rose & Jones se encuentran en EMBASE tres ensayos clínicos potencialmente incluibles en la revisión que los autores han omitido (Morley et al., 2017; Gupta et al., 2017; Farokhnia et al., 2017). Curiosamente, el artículo de Gupta et al. es mencionado en la Introducción pero no se recoge entre los trabajos analizados (¿por no considerar a la benfotiamina, derivado de la vitamina B-I, como un placebo?). Los resultados de estos tres estudios son contrapuestos, por lo que no sabemos cuál podría haber sido el resultado final de la revisión de haber sido incluidos



y combinados, pero estimamos este aspecto una limitación mayor de la RS.

El único resultado con significación estadística de diferencia es, como hemos visto, la tasa de abstinencia (OR 2,67; IC 95% 1,03-6,93), a partir del cual calculan el NNT (NNT = 8, IC 95% 5-16), similar al de acamprosato (NNT = 11) pero menor que el de naltrexona (NNT = 36). Esta diferencia se ve muy influida por los dos estudios del grupo de Addolorato.

En cuanto a la adherencia, factor muy importante en los estudios de tratamiento, esta fue baja, tal y como suele ser habitual en este tipo de patología. Aunque las dosis de baclofeno no fueron en general muy altas, las tasas de abandonos se acercaron al 40%.

Otras RS más recientes (Pierce et al., 2018; Bschor et al., 2018) con criterios de inclusión de estudios muy similares y que incluyeron prácticamente los mismos de ellos que la revisión de Rose & Jones, no han podido llegar a conclusiones definitivas firmes acerca del papel de baclofeno en el tratamiento de la dependencia al alcohol. Mientras que la revisión de Bschor et al. (2018) no encontró superioridad de baclofeno sobre placebo en los resultados principales considerados por los autores de los estudios primarios, la de Pierce et al. (2018) apreció diferencias tanto en el tiempo hasta recaída como en el porcentaje de pacientes abstinentes al final del seguimiento favorables a las dosis bajas de baclofeno (60 mg/día o menos) y en especial en aquellos pacientes con hábitos más intensos de consumo de alcohol. Algo en lo que coinciden las tres RS es en lo reducido de los efectos (si existen) y en la heterogeneidad entre los estudios primarios. Integrar estos hechos, sin embargo, en un razonamiento clí-

nico práctico que despeje las incertidumbres resulta difícil habida cuenta de que otros parámetros analizados no mostraron diferencias (porcentaje de días de abstinencia, días de bebida abusiva, *craving*, depresión, ansiedad).

Conscientes de estos hechos, un grupo de expertos en alcoholología, adicciones, neuropsicofarmacología, psiquiatría, epidemiología y otras áreas relacionadas se reunieron recientemente en Cagliari para intentar arrojar algo de luz sobre el uso de baclofeno en el tratamiento de pacientes con TRUA moderado o grave y posicionarlo adecuadamente (Agabio et al., 2018). La conclusión final, algo desesperanzadora, fue que baclofeno parece ser un prometedor fármaco en dependencia al alcohol pero que su superioridad sobre placebo no ha sido establecida con suficiente nivel de evidencia y que, cómo no, se necesita más investigación. A pesar de ello, se acepta un papel para baclofeno en segunda línea tras fallo en los pacientes que no han respondido a los tratamientos contrastados y deja abierta la primera línea para contraindicación a éstos (por ejemplo, en enfermedad hepática avanzada).

Un aspecto que se echa a faltar en la revisión de Rose & Jones (2018) es alguna consideración acerca de la seguridad de baclofeno. Este aspecto es común con la RS de Bschor et al. (2018) y sólo aparece recogido en la de Pierce et al. (2018), donde se mencionan efectos adversos graves producidos durante el uso del fármaco (caídas, depresión, ideación suicida, suicidios) además de otros leves (mareos, vértigo, fatiga, sequedad de boca, cefaleas, trastornos del sueño, astenia). No debe perderse de vista que el uso crónico de baclofeno puede ocasionar neuroadaptación y, por tanto, síndrome de abstinencia tras su interrupción brusca, especialmente si se usan



altas dosis, manifestándose como insomnio, ansiedad, irritabilidad, inestabilidad autonómica, psicosis, disquinesias, delirios o alucinosis (Narasimha et al., 2018).

En resumen, baclofeno no ha podido demostrar fuera de toda duda su papel en el tratamiento de los TRUA. Aunque probablemente se dispondrá en el futuro de nuevas evidencias (ya hay ensayos en curso y un protocolo de RS de la Cochrane Library en marcha), el consenso de los expertos es prudente (Agabio et al., 2018). Esperemos no tener que lamentarnos de una nueva esperanza fallida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agabio, R.; Sinclair, J.M.A.; Addolorato, G.; Aubin, H.J.; Beraha, E.M.; Caputo, F. et al. (2018). Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*. pii: S2215-0366(18)30303-1. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30303-1) [Epub ahead of print].
- Beurmanjer, H.; Kamal, R.M.; de Jong, C.A.J.; Dijkstra, B.A.G.; Schellekens, A.F.A. (2018). Baclofen to Prevent Relapse in Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-Dependent Patients: A Multi-centre, Open-Label, Non-Randomized, Controlled Trial. *CNS Drugs*, 32(5):437-42. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0516-6>
- Bschor, T.; Henssler, J.; Müller, M.; Baethge, C. (2018). Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 138(3):232-242. <https://doi.org/10.1111/acps.12905>
- Cabello López, J.; Emparanza Knörr, J.I. (2015). Formulando preguntas para la práctica clínica. En: Cabello López, J.B. (ed.). *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier.
- de Beaurepaire, R. (2018). A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry*, 9:506. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00506>
- Farokhnia, M.; Schwandt, M.L.; Lee, M.R.; Bollinger, J.W.; Farinelli, L.A.; Amodio, J.P. et al. (2017). Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: A randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Translational Psychiatry*, 7(4):e1108. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.71>
- Franklin, T.R.; Harper, D.; Kampman, K.; Kildea, S.; Jens, W.; Lynch, K. et al. (2009). The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend*, 103(1-2): 30-6. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.02.014>
- Gupta, M.; Verma, P.; Rastogi, R.; Arora, S.; Elwadhi, D. (2017). Randomized open-label trial of baclofen for relapse prevention in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 43(3):324-31. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1240797>
- Morley, K.C.; Baillie, A.; Dore, G.; Phung, N.; Haber, P.S. (2017). Baclofen in the treatment of alcohol dependence: A multi-site, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 41(suppl 1):145A.



Narasimha, V.L.; Menon, T.N.J.; Mahadevan, J.; Mukherjee, D.; Benegal, V.; Murthy, P. (2018). Baclofen withdrawal hallucinosis. *Asian J Psychiatr*, 36:90-91. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.07.006>

Pierce, M.; Sutterland, A.; Beraha, E.M.; Kirsten Morley, K.; Brink, W. (2018). Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(7): 795-806 <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.017>