

Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019

*Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol.
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 22-2019*

Dr. Hans Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderon¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 22-2019. Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	13
III. MÉTODO.....	13
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	20
VIII. FINANCIAMIENTO.....	21
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS.....	22

MENSAJES CLAVE

- Los trastornos asociados al uso de alcohol (antes clasificados como abuso de alcohol y dependencia de alcohol) tienen un gran impacto en la población. La Organización Mundial de la Salud reporta que 3 millones de muertes en el mundo son atribuidas al uso nocivo de alcohol, representando un 5.3% de todas las defunciones. El tratamiento del trastorno asociado al uso del alcohol tiene como objetivo disminuir el consumo de alcohol y disminuir el deseo o ansias de consumir alcohol y disminuir las recaídas de consumo.
- Naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en el sistema nervioso central y periférico. Este receptor ha sido asociado con el efecto gratificante del alcohol y se ha asociado a la sensación de ansias para consumir alcohol.
- Se postula que el uso de naltrexona en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol sería beneficioso en el manejo ya que contribuiría a disminuir el efecto gratificante del alcohol, disminuyendo las recaídas después de la abstinencia
- La evidencia con respecto a naltrexona para trastorno asociado al uso de alcohol es abundante y de moderada calidad metodológica. La evidencia de eficacia y seguridad se basa en tres RS. Si bien una RS menciona no encontrar diferencias de efectividad de naltrexona versus placebo, una RS que incluye mayor número de estudios muestra una diferencia en el riesgo de pacientes que retornan a consumir alcohol y excesivamente consumir alcohol comparado con placebo. Además, se encuentra una disminución en el porcentaje de días de consumo de alcohol.
- Tres GPC recabadas consideran naltrexona o acamprosato como primera línea de tratamiento en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol moderado a severo.
- No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región de la tecnología de interés
-

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Los trastornos asociados al uso de alcohol (antes clasificados como abuso de alcohol y dependencia de alcohol) tienen un gran impacto en la población.

- a. **Cuadro clínico:** La Organización Mundial de la Salud reporta que 3 millones de muertes en el mundo son atribuidas al uso nocivo de alcohol, representando un 5.3% de todas las defunciones. El tratamiento del trastorno asociado al uso del alcohol tiene como objetivo disminuir el consumo de alcohol y disminuir el deseo o ansias de consumir alcohol y disminuir las recaídas de consumo.
- b. **Tecnología:** Naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en el sistema nervioso central y periférico. De esta forma, inhibe la acción de los opiáceos de administración exógena. Este receptor ha sido asociado con el efecto gratificante del alcohol y de las ansias para consumir alcohol. Se postula que el uso de naltrexona en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol sería beneficioso en el manejo ya que contribuiría a disminuir el efecto gratificante del alcohol, disminuyendo las recaídas después de la abstinencia.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de psiquiatría y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se identificaron tres RS que evaluaban el uso naltrexona vía oral comparado con placebo en pacientes con dependencia de alcohol o desorden asociado a consumo de alcohol. Además, se identificaron tres GPC que mencionaban a la tecnología. No se encontraron ETS, ni EE de la región.

Una RS (2018) tuvo como objetivo evaluar el tratamiento farmacológico para adultos con dependencia de alcohol y desórdenes asociados al uso de alcohol. La fecha de búsqueda concluyó en junio del 2016. Para el caso de naltrexona comparado con placebo, se incluyeron 14 estudios. En el metaanálisis, no se encontraron diferencias con respecto al consumo total de alcohol, número de días de consumo de alcohol excesivo y consumo general de alcohol, días sin tomar alcohol y bebidas por día de consumo de alcohol. Otra RS (2014) cuya fecha de búsqueda terminó en marzo del 2014 incluyó 122 ECAs, de los cuales 53 estudios (n=9140) evaluaron el uso de naltrexona. Se evaluó el número necesario a tratar para prevenir que 1 persona recaída en uso de alcohol en general y uso excesivo de alcohol. Naltrexona oral (50mg/d) estuvo asociado a la prevención de una persona a que recaiga a un uso excesivo de alcohol con un número necesario a tratar de 12 personas (IC95% 8 a 26, basado en 19 ECAs, n=2875) y de 20 personas para recaída de uso de alcohol en general (IC95% 11 a 500 basado en 16 estudios, n=2347). Para naltrexona, la diferencia de riesgo de retornar a consumir alcohol es 5% (diferencias de riesgos: 0,05; -0,10 a -0,0002) menos comparado con placebo, además la diferencia de riesgo en retornar a consumir alcohol excesivamente es 9% menos que placebo (diferencias de riesgos: 0,09; -0,13 a -0,04). En porcentaje de bebidas consumidas por día disminuye con naltrexona comparada con placebo (diferencia de estandarizada de media (DEM): -5,4 ; IC95% -7.5 a -3.2), además disminuye el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol (DEM -4.1; IC95% -7.6 a -0.61). Otra RS (2019) evaluó sólo la seguridad de naltrexona vs placebo, no encontrándose diferencias en eventos adversos serios.

Tres GPC (Estados Unidos de América 2018, Reino Unido 2011, Colombia 2013) recomiendan el uso de naltrexona y acamprosato como tratamiento farmacológico de primera línea en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol durante el periodo de abstinencia para prevenir recaídas.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a naltrexona para trastorno asociado al uso de alcohol es abundante y de moderada calidad metodológica. La evidencia de eficacia y seguridad se basa en tres RS. Si bien una RS menciona no encontrar diferencias de efectividad de naltrexona versus placebo, una RS que incluye mayor número de estudios muestra una diferencia en el riesgo de pacientes que retornan a consumir alcohol y excesivamente consumir alcohol comparado con placebo. Además, se encuentra una disminución en el porcentaje de días de consumo de alcohol. Tres GPC recabadas consideran naltrexona o acamprosato como primera línea de tratamiento en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol moderado a severo.

PALABRAS CLAVE: naltrexona, trastorno asociado al uso de alcohol.

I. INTRODUCCIÓN

Los trastornos asociados al uso de alcohol (antes clasificados como abuso de alcohol y dependencia de alcohol) tienen un gran impacto en la población. La Organización Mundial de la Salud reporta que 3 millones de muertes en el mundo son atribuidas al uso nocivo de alcohol, representando un 5.3% de todas las defunciones. Además, el uso nocivo de alcohol es un factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos. En general, el 5.1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones es atribuible al consumo de alcohol. (1) En Perú la prevalencia de desórdenes asociados al uso de alcohol es de 8.9% mientras que la prevalencia de dependencia a alcohol es 4.9%.(2)

I.1 Cuadro clínico

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) de la Asociación Americana de Psiquiatría, el trastorno asociado al uso de alcohol se puede clasificar de acuerdo al número de síntomas en leve (2 a 3 criterios) moderado (4 a 5 criterios) y severo (6 a más criterios).(3) Los criterios sintomatológicos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Criterios para la clasificación de severidad de un trastorno asociado al uso de alcohol (Traducción propia basada en (3))

Criterio	En el último año usted:
1	¿Tuvo momentos en los que terminó bebiendo más, o por más tiempo de lo que había planificado?
2	Más de una vez ha querido o tratado de disminuir o parar su consumo de alcohol?
3	Ha pasado mucho tiempo tomando alcohol? O ha estado enfermo o le ha dado "resaca" después de un consumo de alcohol?
4	Ha querido un trago tanto que no podía dejar de pensar en otra cosa?
5	Encontró que tomar alcohol, o estar enfermo después de tomar alcohol, interfiere con el cuidado de su hogar o familia? O, le ha causado problemas en el trabajo o escuela?
6	Ha continuado tomando alcohol a pesar que le causa problemas con su familia o amigos?

7	Ha dejado de hacer actividades importantes, que le interesen o le den placer, para tomar alcohol?
8	Más de una vez ha estado en situaciones durante o después de tomar que le pueden causar daño (manejar, nadar, usar maquinaria, caminar en áreas peligrosas o tener sexo sin protección)
9	Ha continuado tomando a pesar de saber que te deprime o te causa ansiedad o aumenta el riesgo de tener otro problema de salud? O, ha continuado tomando a pesar de tener un episodio de "black-out" o laguna mental.
10	Ha tomado mucho más para obtener el deseo que quería?, o, encontró que el número usual de bebidas no le hacen el mismo efecto?
11	¿Descubrió que cuando los efectos del alcohol estaban desapareciendo, tenía síntomas de abstinencia, como problemas para dormir, temblores, inquietud, náuseas, sudoración, un corazón acelerado o una convulsión? ¿O percibió cosas que no estaban allí?

El tratamiento del trastorno asociado al uso del alcohol tiene como objetivo disminuir el consumo de alcohol y disminuir el deseo o ansias de consumir alcohol y disminuir las recaídas de consumo. Todo paciente con este diagnóstico debe recibir tratamiento de soporte no farmacológico de basado en intervenciones cortas, grupo de 12 pasos (12 step-group), grupos de soporte de pares o soporte psiquiátrico. En el caso de tratamiento farmacológico hay diversas opciones para el manejo. Es así que el disulfiram (inhibidor de la aldehído deshidrogenasa) actúa provocando eventos no placenteros en el paciente cuando consume alcohol. Acamprosato es otro medicamento que se utiliza para el manejo de trastornos asociados al uso de alcohol. Aunque no se conoce su mecanismo de acción, posiblemente actúa en el receptor agonista de N-metil-D-aspartato.(4) Se ha descrito que acamprosato podría ser beneficioso en la prevención de recaídas y disminución de consumo. Otra droga utilizada en esta población es la naltrexona que será descrita a continuación.

I.2 Descripción de la tecnología

Naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en el sistema nervioso central y periférico. De esta forma, inhibe la acción de lo opiáceos de administración exógena. La acción sobre el alcoholismo no es

conocida, pero se tiene la hipótesis de que la ingesta de alcohol en los humanos presenta un refuerzo positivo debido al estímulo por parte del alcohol de la actividad opiácea endógena. De esta forma, naltrexona actúa disminuyendo el ansia y el efecto gratificante del alcohol. Su acción es similar a la naloxona pero tiene mayor tiempo de acción y se administra por vía oral. Se han reportado eventos asociados a este medicamento como ansiedad, insomnio, irritabilidad entre otros. Si bien se han descrito formas inyectables y a través de implantes de naltrexona, en este documento sólo describiremos su uso vía oral. (4, 5)

Naltrexona es indicada en dependencia de alcohol con el objetivo de mantener la abstinencia siendo su dosis recomendada de 50mg por día. El tiempo de duración del tratamiento depende del médico tratante, pero se recomienda su uso no más de 6 meses.(5)

Naltrexona tiene registro sanitario en Perú desde el año 2014. Naltrexona fue aprobada por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug administration) en el año 1994 y de la misma forma fue aprobada en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) en el mismo año.(6) Más información sobre naltrexona puede encontrarse en el Anexo 3.

Se postula que el uso de naltrexona en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol sería beneficioso en el manejo ya que contribuiría a disminuir el efecto gratificante del alcohol, disminuyendo las recaídas después de la abstinencia. Actualmente no se cuenta con un comparador que tenga este mismo mecanismo de acción en el paciente con dependencia de alcohol.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de naltrexona en trastorno asociado al uso de alcohol

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con diagnóstico de trastorno asociado al uso de alcohol
Intervención	Naltrexona
Comparador	Placebo o no intervención
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Prevención de recaída ❖ Disminución del uso de alcohol ❖ Reducción de síntomas asociados a abstinencia ❖ Eventos adversos asociados al uso del medicamento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de enfermería y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta octubre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(7). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador de la presente ETS, el Instituto de Salud Mental Hideyo Noguchi y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (8, 9)

III.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

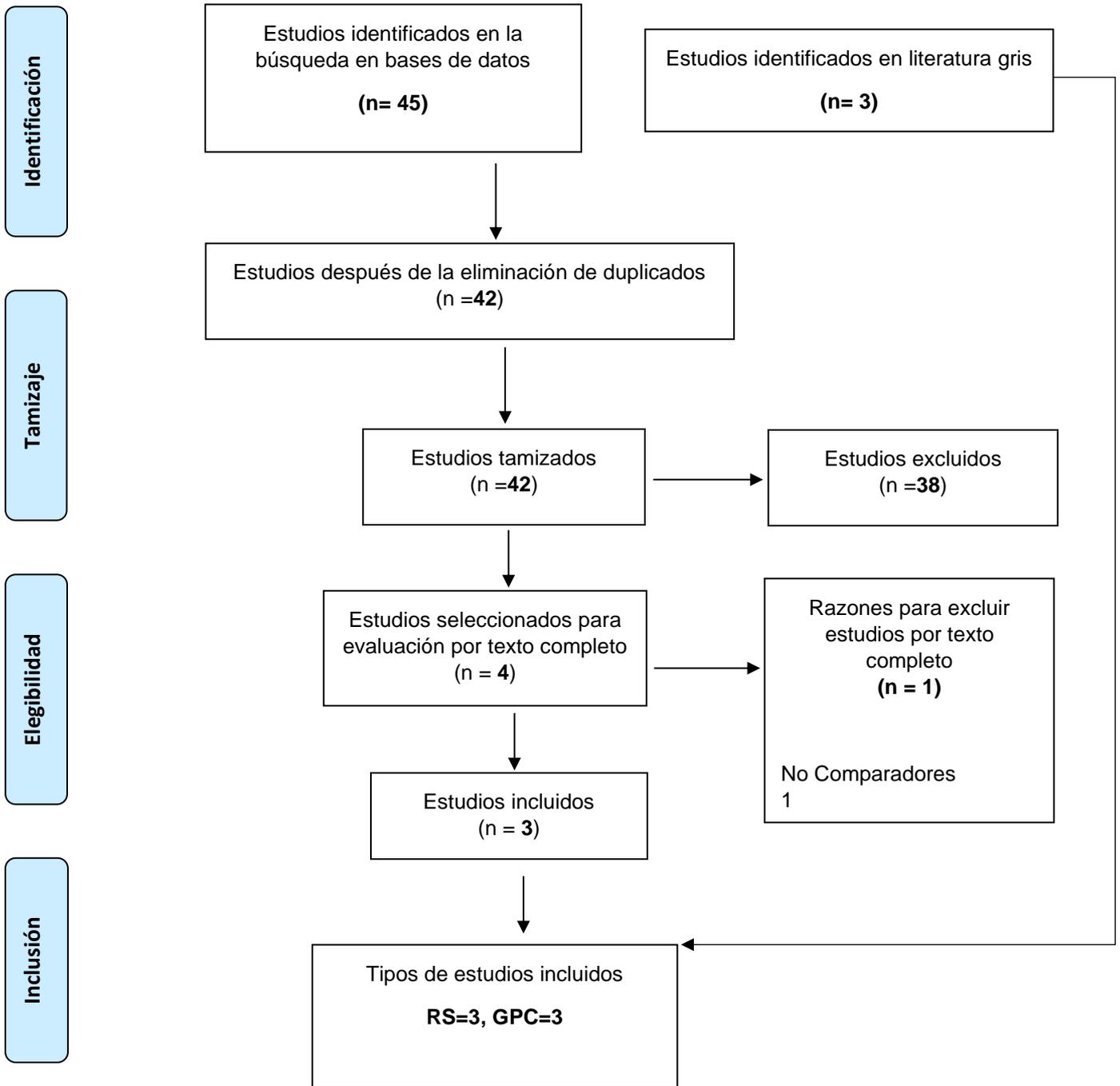
III.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

El flujograma de selección de estudios se presenta en la figura 1.

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Selección de resultados

Se identificaron tres RS que evaluaban el uso naltrexona vía oral comparado con placebo en pacientes con dependencia de alcohol o desorden asociado a consumo de alcohol. Además, se identificaron tres GPC que mencionaban a la tecnología. No se encontraron ETS, ni EE de la región. El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Figura 1**.

IV.1 Principales resultados

IV.1.1 Estudios comparativos de eficacia

En el año 2018, Palpaceur et al.(10) publicaron una RS con el objetivo de evaluar el tratamiento farmacológico para adultos con dependencia de alcohol y desórdenes asociados al uso de alcohol. La fecha de búsqueda concluyó en junio del 2016. Para el caso de naltrexona comparado con placebo, se incluyeron 14 estudios. En el metaanálisis, no se encontraron diferencias con respecto al consumo total de alcohol, número de días de consumo de alcohol excesivo y consumo general de alcohol, días sin tomar alcohol y bebidas por día de consumo de alcohol.

En el año 2014, Jonas et al. (11) publicaron una RS con el objetivo de evaluar la farmacoterapia para adultos con desórdenes asociados al uso de alcohol en consulta externa. La fecha de búsqueda terminó en marzo del 2014. Se incluyeron 122 ECAs, de los cuales 53 estudios (n=9140) evaluaron el uso de naltrexona. En este estudio se evaluó el número necesario a tratar para prevenir que 1 persona recaída en uso de alcohol en general y uso excesivo de alcohol. Naltrexona oral (50mg/d) estuvo asociado a la prevención de una persona a que recaiga a un uso excesivo de alcohol con un número necesario a tratar de 12 personas (IC95% 8 a 26, basado en 19 ECAs, n=2875) y de 20 personas para recaída de uso de alcohol en general (IC95% 11 a 500 basado en 16 estudios, n=2347). Para naltrexona, la diferencia de riesgo de retornar a consumir alcohol es 5% (diferencias de riesgos: 0,05; -0,10 a -0,0002) menos comparado con placebo, además la diferencia de riesgo en retornan a consumir alcohol excesivamente es 9% menos que placebo (diferencias de riesgos: 0,09; -0,13 a -0,04). E porcentaje de bebidas consumidas por día disminuye con naltrexona comparada con placebo (diferencia de estandarizada de media (DEM): -5,4 ; IC95% -7.5 a -3.2), además disminuye el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol (DEM -4.1; IC95% -7.6 a -0.61).

En el año 2019, Bolton et al.(12) publicaron una RS con el objetivo de evaluar los eventos adversos serios reportados en ECAs de naltrexona. La fecha de búsqueda fue hasta mayo del 2018. Se incluyeron ECAs que evaluaran naltrexona por más de 4 semanas. Se excluyeron sólo los estudios en usuarios de opioides o ex-opioides debido a posibles interacciones opioides / antagonistas opioides. La revisión sistemática utilizó la guía del Manual Cochrane y los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis de la lista de verificación de daños. Los datos numéricos fueron extraídos de forma independiente por dos personas y verificados de forma cruzada. Los metanálisis se realizaron en R utilizando modelos de efectos aleatorios en todo momento. Se incluyeron 89 ECAs con 11,194 participantes, que estudiaron trastornos por consumo de alcohol (n = 38) y otros trastornos. De estos estudios, 26 (4.960 participantes) registraron eventos adversos graves que ocurrieron por brazo de estudio. No hubo evidencia de un mayor riesgo de eventos adversos graves para la naltrexona en comparación con el placebo (razón de riesgo (RR) 0.84, IC del 95% 0.66–1.06). Los análisis de sensibilidad que agruparon las diferencias de riesgo respaldaron esta conclusión (diferencia de riesgo –0.01, ICI 95% –0.02 a 0.00) y los análisis de subgrupos mostraron que los resultados fueron consistentes en diferentes dosis y grupos de enfermedades. En el caso del subanálisis en el grupo de trastornos por consumo de alcohol, se incluyeron 13 estudios (n = 3444) mostrando no diferencia de riesgo de eventos adversos serios en -0.00, IC95% -0.02 a 0.01. El análisis secundario reveló solo seis eventos adversos marginalmente significativos para la naltrexona en comparación con el placebo, que fueron de leves: disminución del apetito (RR 1.44, IC95% 1.09–1.91), mareos (RR 1.45, IC95% 1.15–1.83), náusea (RR 1.59, IC95% 1.37–1.84), somnolencia (RR 1.45, IC95% 1.07–1.97), sudoración (RR 1.89, IC95% CI 1.25–2.87) y vómitos (RR 1.91, IC95% 1.51–2.42).

IV.1.2 Guías de práctica clínica

En el año 2018 la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés American Psychiatry Association) publica la GPC para el manejo terapéutico de pacientes con desorden asociado al uso de alcohol.(13) En este documento se recomienda el uso de naltrexona o acamprosato en pacientes con desorden asociado al uso de alcohol moderado o severo que: a) la meta de tratamiento sea reducir el consumo de alcohol o llegar a la abstinencia, b) prefieran el uso de farmacoterapia o no hayan respondido a

tratamiento no farmacológico solo, c) no tengan contraindicaciones de uso de algunos de estos medicamentos.

En el año 2011 el Instituto nacional de Excelencia en Salud del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Health and Care Excellence) publicó una GPC para el manejo de desórdenes asociados al uso de alcohol. (5) En este documento se recomienda el uso de naltrexona o acamprosato en pacientes después de un episodio exitoso de abstinencia en pacientes con dependencia moderada a severa de alcohol. Esta debe ser combinada con una intervención psicológica individual (terapia cognitiva conductual, terapia de comportamiento, terapia basada en el entorno o redes sociales) enfocadas específicamente en el uso de alcohol. Se menciona que al momento de la publicación de la GPC, dado que naltrexona no tenía autorización de mercado en UK, se debía obtener un consentimiento informado para los pacientes en los que sea indicado naltrexona.

En el año 2013, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud pública de Colombia publica la GPS para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la fase aguda de intoxicación de pacientes con abuso o dependencia de alcohol.(14) En este documento se recomienda naltrexona o acamprosato por vía oral, en combinación con terapia psicoterapéuticas o psicosociales enfocadas en los problemas relacionados con el consumo de alcohol. Esta recomendación fue adaptada de la GPC de NICE antes descrita.

IV.1.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que evaluaran el medicamento.

IV.1.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

No se encontraron evaluaciones económicas de la región. El precio unitario de naltrexona 50mg oscila entre 12 a 13 soles la tableta de acuerdo con el observatorio de medicamentos de DIGEMID. El costo mensual del tratamiento es de 360 a 390 soles para el manejo de un paciente con trastorno asociado al uso de alcohol.

IV.2 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad de las tres RS recabadas y las tablas de puntaje AMSTAR-2 se muestran en el **Anexo 3**. Todas las RS no tuvieron ninguna debilidad crítica pero tuvieron más de una debilidad no crítica, de esta forma se concluye que las RS tienen debilidades, pero no hay defectos críticos pudieron proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles: Confianza media.

V. CONCLUSIONES

- La evidencia con respecto a naltrexona para trastorno asociado al uso de alcohol es abundante y de moderada calidad metodológica. La evidencia de eficacia y seguridad se basa en tres RS. Si bien una RS menciona no encontrar diferencias de efectividad de naltrexona versus placebo, una RS que incluye mayor número de estudios muestra una diferencia en el riesgo de pacientes que retornan a consumir alcohol y excesivamente consumir alcohol comparado con placebo. Además, se encuentra una disminución en el porcentaje de días de consumo de alcohol. Tres GPC recabadas consideran naltrexona o acamprosato como primera línea de tratamiento en pacientes con trastorno asociado al uso de alcohol moderado a severo.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Datos y cifras: Alcohol: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>].
2. Perú: Alcohol consumption: Levels and patterns: World Health Organization; 2016 [Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/per.pdf?ua=1].
3. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM–IV and DSM–5. Estados Unidos de América: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2016. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/DSMfact.pdf>.
4. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv*. 2019;5(9):eaax4043.
5. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115/resources/alcoholuse-disorders-diagnosis-assessment-and-management-of-harmful-drinking-highrisk-drinking-and-alcohol-dependence-pdf-35109391116229>.
6. Testino G, Leone S, Borro P. Treatment of alcohol dependence: recent progress and reduction of consumption. *Minerva Med*. 2014;105(6):447-66.
7. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
10. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 2018;113(2):220-37.
11. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(18):1889-900.
12. Bolton M, Hodkinson A, Boda S, Mould A, Panagioti M, Rhodes S, et al. Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):10.
13. The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Pharmacological Treatment Of Patients With Alcohol Use Disorder. Estados Unidos de América: American Psychiatric Association; 2018. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9781615371969>.
14. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la fase aguda de intoxicación de pacientes con abuso o dependencia del alcohol. Guía No. 23. Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2013. Available from: https://www.project-diada.org/resources/Guias/OH/Guias/GPC_Completa_OH.pdf.

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Estrategias de búsqueda en bases de datos

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda	N de estudios
Pubmed	(Naltrexone[MeSH] OR Antaxone[tiab] OR Trexan[tiab] OR ReVia[tiab] OR Nemexin[tiab] OR Nalorex[tiab] OR Naltrexone hydrochloride[tiab] OR Celupan[tiab]) AND (Alcoholism[MeSH] OR Alcohol Dependence[tiab] OR Alcohol Addiction[tiab] OR Chronic Alcoholic Intoxication[tiab] OR Alcohol Use Disorder[tiab] OR Alcohol Abuse[tiab]) Filter: systematic reviews	24
<u>LILACS</u>	tw:(mh:(naltrexone)) AND ((mh:(alcoholism)) OR alcohol dependence)) AND (instance:"regional")	18
<u>COCHRANE</u>	("occlusive dressing":ti,ab,kw or "dressing" or bandages:ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and (collagen-glycosaminoglycan (Word variations have been searched))	3

Estrategias de búsqueda en literatura gris

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE,</u> <u>GOOGLE SCHOLAR,</u> <u>PROYECTO DIME</u>	"naltrexone", " alcohol dependence", "dependencia de alcohol", "alcohol use disorder", "desorden asociado al uso de alcohol", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", "naltrexona", " evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"

**Anexo 2: REPORTE DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA TECNOLOGÍA
SANITARIA(TS) A EVALUAR**

NALTREXONA 50 mg Dependencia a Alcohol

1. Nombre genérico o denominación común internacional (DCI) de la tecnología en evaluación:	NALTREXONA		
2. Forma farmacéutica y concentración: ^{9;}	Comprimidos	3. Concentración: ^{9;}	50 mg
4. Vía de administración: ^{4;}	Vía oral. Administrar preferentemente con las comidas.		
5. Presentación (unidades por envase primario): ^{9;}	Caja de cartulina con 2, 4, 10, 15, 20, 30 y 50 comprimidos en blister de PVC - PVDC ámbar/aluminio.,		
6. Clasificación ATC: ^{4; 9}	N07BB04		
7. Modalidad de uso de la de la TS:	Tecnologías terapéuticas		
8. Dosificación para el uso de la TS objeto de la evaluación: ^{8;}	<p>Uso en adultos Tratamiento del alcoholismo La dosis recomendada para mantener la abstinencia en la dependencia al alcohol es de 50 mg al día. No se recomienda una dosis superior a 150 mg en un solo día.</p> <p>Población pediátrica Naltrexona no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos clínicos en este grupo de edad. No se ha establecido su uso seguro en niños.</p> <p>Pacientes de edad avanzada No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de Naltrexona para esta indicación en pacientes de edad avanzada.</p>		
9. Indicaciones: ^{8;}	Indicado como tratamiento complementario para mantener la abstinencia en el marco de un programa de tratamiento exhaustivo (incluida la orientación psicológica) de pacientes desintoxicados que han sido dependientes de opiáceos o dependientes del alcohol.		
10. Ámbito de administración: ^{5;}	Ambulatorio		
11. Nivel de atención en la que se Utiliza la TS (según la clasificación del MINSAs):	Pacientes pueden recibir el tratamiento en su casa o bajo supervisión en una clínica o centro de rehabilitación		

*Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol.
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2019*

5;	
12. Se encuentra en el PNUME: 2	<input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No
Se encuentra en el petitorio farmacológico de EsSalud: 1	<input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No
13. Mecanismo de acción: 4;	Antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en los SNC y periférico, antagonizando las acciones de los opiáceos de administración exógena.
14. Sinergias con otros medicamentos: 6;	Naltrexona en combinación con sertralina (un antidepresivo) fue efectivo en un ensayo que incluía participantes con dependencia del alcohol y depresión, pero no en otro estudio en el que los participantes no estaban deprimidos.
15. Antagonismos con otros medicamentos:	No se encontró información.
16. Interacciones: 4; 8	<ul style="list-style-type: none"> • No recomendada la asociación con analgésicos agonistas opiáceos, opiáceos agonistas-antagonistas y opiáceos en el tratamiento de sustitución. • Tener en cuenta la asociación con: barbitúricos y benzodiazepinas. • Somnolencia y letargia después de la administración de naltrexona y tioridazina. • En la coadministración de naltrexona con acamprosato, se observó que naltrexona aumenta significativamente los niveles plasmáticos de acamprosato en los individuos dependientes al alcohol. • No ha hay investigaciones de la interacción con otros psicofármacos (ej. disulfiram, amitriptilina, doxepina, litio, clozapina, benzodiazepinas).
17. Eventos adversos esperados: 4; 5; 7	<p>Infecciones e infestaciones Poco frecuentes: Herpes oral, Tinea pedís</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes: Linfadenopatía Raras: Púrpura trombocitopénica idiopática</p> <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Disminución del apetito</p> <p>Trastornos psiquiátricos Muy frecuentes: Nerviosismo, ansiedad, insomnio Frecuentes: Trastornos afectivos, abatimiento, irritabilidad, Cambios del estado de ánimo. Poco frecuentes: Alucinaciones, estado de confusión, depresión, paranoia, desorientación, pesadillas, agitación, trastorno del libido, sueños anormales Raras: Ideas de suicidio, intentos de suicidio, Muy raras: Euforia</p>

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, trastornos del sueño, inquietud

Frecuentes: Mareos, escalofríos, vértigo

Poco frecuentes: Temblores, somnolencia

Raras: Trastornos del habla.

Trastornos oculares

Frecuentes: Aumento del lagrimeo

Poco frecuentes: Visión borrosa, irritación ocular,

Fotofobia, Hinchazón ocular, dolor ocular, astenopia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Molestia en el oído, dolor de oído, tinnitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, cambios en el electrocardiograma

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Fluctación de la presión arterial, enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Dolor torácico

Poco frecuentes: Congestión nasal, molestias nasales, rinorrea, estornudos, dolor orofaríngeo, aumento del esputo, trastorno sinusal, disnea, Disfonía, tos, bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas o tendencia a vomitar, vómitos

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento

Poco frecuentes: Flatulencia, hemorroides, úlcera, sequedad oral, trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Trastorno hepático, aumento de la bilirrubinemia

Hepatitis. Durante el tratamiento puede ocurrir un aumento de las transaminasas. Tras varias semanas después de dejar el tratamiento las transaminasas vuelven a niveles basales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea

Poco frecuentes: Seborrea, prurito, acné, alopecia

Muy raras: Exantema

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia

Poco frecuentes: Dolor en la ingle

Muy raras: Rabdomiólisis

*Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol.
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2019*

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Retención urinaria

Poco frecuentes: Polaquiuria, disuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Retraso de la eyaculación, disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Debilidad, asthenia

Frecuentes: Pérdida de apetito, sed, aumento de la energía, sensación de frío, hiperhidrosis

Poco frecuentes: Aumento del apetito, pérdida de peso, aumento de peso, pirexia, dolor, frío periférico, sentirse caliente

Graves:

Confusión, alucinaciones (ver cosas u oír voces que no existen), visión borrosa, vómitos y/o diarrea intensos

18. Reacciones adversas reportadas: 10;	Estudios en población alcohólica y voluntarios se ha observado una pequeña fracción de pacientes que han experimentado un complejo de síntomas similares a la abstinencia de opioides consistiendo en de llanto, náuseas leves, calambres abdominales, inquietud, dolor óseo o articular, mialgia y síntomas nasales. Esto puede representar el desenmascaramiento del uso oculto de opioides, o puede representar síntomas atribuibles a la naltrexona.
19. Contraindicaciones: 4; 8	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
20. Ajuste de dosis: 8	La dosis puede modificarse a tres veces por semana: administración de 2 comprimidos (100 mg de Naltrexona) el lunes y el miércoles y tres comprimidos (150 mg de Naltrexona) el viernes
21. Precauciones: 4; 3	Hipersensibilidad a naltrexona, Insuficiencia renal, insuficiencia hepática graves, hepatitis aguda, pacientes adictos a opiáceos con consumo actual de opiáceos, ya que puede sobrevenir un síndrome de abstinencia agudo, Pacientes con resultado positivo en un análisis de detección de opiáceos o que no hayan superado la prueba de provocación con naloxona, en uso concomitante con algún medicamento que contenga opioides, en combinación con metadona. Naltrexona se administra vía intramuscular glútea, y no se debe administrar intravenoso, subcutáneo, o inadvertidamente en tejido graso fino.
22. Información de la vigilancia post-comercialización: 10	Los datos del uso posterior a la comercialización de naltrexona muestran que la mayoría de los eventos generalmente ocurren al inicio de la terapia con medicamentos y son transitorios. No es fácil distinguir estas ocurrencias de los signos y síntomas que pueden resultar de un síndrome de abstinencia.

	<p>Los eventos informados incluyen: anorexia, astenia, dolor en el pecho, fatiga, dolor de cabeza, sofocos, malestar general, cambios en la presión arterial, agitación, mareos, hipercinesia, náuseas, vómitos, temblor, dolor abdominal, diarrea, elevaciones de las enzimas hepáticas o bilirrubina, anomalías de la función hepática o hepatitis, palpitaciones, mialgia, ansiedad, confusión, euforia, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, somnolencia, pensamiento anormal, disnea, erupción cutánea, aumento de la sudoración, anomalías de la visión y púrpura trombocitopénica idiopática.</p> <p>En algunos individuos, el uso de antagonistas opioides se ha asociado con un cambio en los niveles basales de algunas hormonas hipotalámicas, hipofisarias, suprarrenales o gonadales.</p>
23.	<p>Alertas sanitarias de eventos adversos: 3;</p> <p>La FDA: informó a los profesionales de la salud sobre el riesgo de reacciones adversas en el lugar de la inyección en los pacientes que reciben naltrexona.</p>
24.	<p>Equipos o suministros necesarios para usar la TS: NA</p>

I. SECCIÓN: REPORTE DE REGISTROS SANITARIOS(RS) VIGENTES EN EL PAÍS PARA LA TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Nº	Nombre comercial	Registro Sanitario	Indicación	Titular del RS	Fecha de vencimiento del RS
1	NALERONA 50mg Comprimido	E11064		GRUNENTHAL PERUANA S.A.	

II. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS:

1. compilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017
2. RM_1361-2018 Petitorio 2018
3. FDA. Naltrexona (Vivitrol ®).
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=3&IdItem=905>
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/naltrexoneHCP.htm>
4. naltrexona medifarma coated tablet 50 mg (Perú).
https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-naltrexona+medifarma+coated+tablet+50+mg-peru-n07bb04-pe_1
5. Naltrexona. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a685041-es.html>
6. INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA.
INFORME_TOPIRAMATO.pdf
7. Raymond F. Anton, M.D. Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2565602/>

*Naltrexona para trastornos asociados al uso de alcohol.
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 22-2019*

8. Naltrexona, FICHA TÉCNICA.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73938/73938_ft.pdf
9. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
10. Naltrexone - Clinical Pharmacology. <https://www.drugs.com/pro/naltrexone.html>

Anexo 3: Evaluación de calidad de RS incluidas (AMSTAR2)

	Jonas 2014	Palpaceur 2018	Bolton 2019
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1	1	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1	1	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1	1	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1	1	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1	0	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1	1	1
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	0	0	0
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1	1	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1	1	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1		

		1	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1	1	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	0	0	0
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1	1	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1	0	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	1	1	1
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1	1	1
Observaciones			
Puntaje global	14	13	14