



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales  
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

## Diferencias sexuales en el tratamiento con antagonistas opioides en una población adicta al alcohol

Tesis  
que para obtener el grado de  
**DOCTOR EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**  
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

presenta

**Maricela Virgen Enciso**

Comité tutorial

**Dr. Jorge Juárez González (Director)**

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Andrés González Garrido

Dra. Marisela Hernández González

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

## DEDICO ESTE TRABAJO A MI FAMILIA

A mi madre que siempre me has comprendido, acompañado y amado, además de impulsar mis grandes proyectos de vida, como este.

A mi padre, porque donde quiera que estés, siempre serás parte viva de mi recuerdo.

A mis hermanos porque cada uno con sus características saben que forman parte de mi equilibrio emocional.

Especialmente a Lorena que me has acompañado en este arduo camino además, me das la esperanza necesaria para que el día siguiente sea mejor.

A Edgar y Pavel porque ustedes le dan un brillo excepcional a mi proceso del diario vivir.

Gracias por ser parte de mí vida.

Quiero agradecer a las personas que con su apoyo han logrado que este trabajo llegue a su culminación..

Al Dr. Jorge Juárez Gonzáles, porque ha tenido la disponibilidad y paciencia para mostrarme el arduo camino de la investigación y siempre ha estado atento al desarrollo adecuado y cuidadoso de mi proceso en la adquisición de conocimiento.

A la Dra. Julieta Ramos Loyo, por sus acertadas correcciones y porque ha constituido un pilar en mi formación académica.

Al Dr. Andrés González Garrido. Por su acompañamiento durante este tiempo, en donde sus participaciones certeras dan mejor cimentación a mi trabajo académico.

Al Dr. Miguel Ángel Guevara, porque en su orientación en estadística.

A mis compañeros de laboratorio, Eliana , Cristy , Lucia, Gaby, Carmen, porque cada una en su momento fue tomando turnos para apoyarme.

A todos los investigadores del instituto de Neurociencias que han formado parte de mi proceso de crecimiento profesional desde hace 8 años.

Y muy especialmente quiero agradecer a:

Instituto de Neurociencias de La Universidad de Guadalajara; el Centro de Investigación Biomédica de Occidente y el Hospital 89, del Instituto Mexicano del Seguro Social por su apoyo para la culminación de esta investigación.

## RESUMEN

En México no existen estudios sistemáticos sobre el efecto de los antagonista opioides (naltrexona) y el consumo de alcohol. Además no hay investigaciones que analicen estos efectos en relación al sexo. Estudiamos sujetos de ambos sexos, diagnosticados con síndrome de dependencia al alcohol, se efectuaron pruebas hepáticas, incluyendo los niveles de gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT), al iniciar la investigación. Antes, durante y después del tratamiento se registraron: síntomas, ingestión de alcohol y la necesidad compulsiva de consumirlo (craving). Se administraron 50mg de naltrexona vía oral cada 24 horas por 12 semanas. El uso de antagonistas opioides disminuyó el consumo del alcohol en todos los sujetos independientemente del sexo, esta disminución tiende a ser mayor en mujeres, así como el grado de abstinencia y la adherencia al tratamiento. En el postratamiento el consumo aumentó paulatinamente en ambos sexos, pero no alcanzo sus niveles basales. Los niveles séricos de GGT se decrementaron respecto a la línea base después del tratamiento con naltrexona, independientemente del sexo. Sin embargo al efectuar la comparación entre los sexos, los hombres presentaron significativamente mayores niveles basales de GGT y proporcionalmente se decremento con el tratamiento también fue mayor en los hombres. En cuanto al "craving", todos los sujetos mostraron una disminución durante el tratamiento, independientemente del sexo. Después del tratamiento el "craving" tiende a incrementarse, pero tampoco regresa a sus niveles basales. Nuestros resultados apoyan que los antagonistas opioides disminuyen el consumo de alcohol. Sin embargo, las diferencias encontradas sugieren una posible acción diferencial dependiente del sexo de los sujetos.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	1
ANTECEDENTES	3
Definición de alcoholismo.	6
Criterios para uso y abuso de una sustancia.	7
Metabolismo del etanol.	13
Factores que influyen en la ingestión del alcohol.	14
Curso de la adicción al alcohol	16
Patrón familiar.	18
ALCOHOL Y SISTEMA OPIOIDE.	20
TRATAMIENTO PARA EL ALCOHOLISMO.	28
DIFERENCIAS SEXUALES.	41
CONSUMO COMPULSIVO DE ALCOHOL (CRAVING).	43
MARCADORES BIOLÓGICOS.	44
PERSONALIDAD Y ALCOHOL.	45
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	48
OBJETIVOS.	50
HIPÓTESIS.	50
VARIABLES.	51
MATERIAL Y MÉTODOS.	52
RESULTADOS	58
DISCUSIÓN	72
CONCLUSIONES	77
BIBLIOGRAFÍA	79
ANEXOS.	

## INTRODUCCIÓN

En algún momento de la vida todos los individuos tienen alguna experiencia con el alcohol y un número importante (60 % de varones y 30 % de mujeres) han tenido uno o más acontecimientos adversos relacionados con consumo excesivo. Cuando se usan animales de laboratorio, se ha encontrado que la cantidad de alcohol ingerida por las hembras, es muy semejante a la consumida por los machos; pero el daño producido por el consumo de alcohol, es mayor en hembras, debido al metabolismo de etanol y como consecuencia de la actividad hormonal.

Por otro lado, la ingestión de alcohol estimula la secreción de opioides endógenos en el circuito de reforzamiento del sistema mesolímbico; además está descrito en la literatura, que las hormonas sexuales en el SNC funcionan como neurotransmisores o neuromoduladores, afectando la disponibilidad de los receptores en estructuras como hipotálamo y amígdala en animales y humanos.

Se han reportado diferencias de género en la respuesta analgésica durante un proceso anestésico, cuando se administran opioides exógenos (Kest y col., 2000); Encontrándose que el género y el estado hormonal son factores coadyuvantes en la potenciación de los opioides, modificando su efecto de forma notoria; en roedores (Kest y col., 2000) y en humanos (Unruh, 1996). Esto confirma que las diferencias sexuales es un factor importante a considerar cuando se aplican opioides exógenos como fármaco para bloquear el dolor y puede ser resultado de la interacción regional del estradiol y los péptidos opioides.

Partiendo de la base de que el sistema opioide está íntimamente relacionado con la acción reforzante del alcohol, el tratamiento con antagonistas opioides es el más prometedor para esta adicción, (Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001). No obstante la mayoría de las investigaciones se han hecho en el sexo masculino tanto en humanos como en animales en una proporción del 9-1, ya que se considera que existe un mejor control hormonal, además existe rechazo y prejuicios por parte de

la persona que depende de un tóxico como el alcohol, por lo que es más difícil, que las mujeres soliciten y acepten ayuda. Por otra parte existen controversias en cuanto a la efectividad de los antagonistas opioides, pues se ha reportado que su eficacia es incierta (Cristal y col., 2001); otros autores señalan excelentes resultados, reduciendo el consumo de alcohol en ratas (Juárez y col. 2001), monos, ( Shelton y col., 2001) y en humanos (Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001).

La utilización de antagonistas opioides para el tratamiento del alcoholismo está ampliamente difundida, y que las diferencias de género dependientes de la acción de las hormonas son evidentes en cuanto a: el consumo y metabolismo del etanol; la síntesis de opioides y sus receptores en el SNC, en estructuras específicas vinculadas al sistema de reforzamiento y al efecto analgésico de la aplicación de opioides exógenos durante los procedimientos anestésicos. Además el factor social y cultural, se sabe, afecta diferencialmente a hombre y mujeres, por lo tanto modifican la respuesta al tratamiento.

Por lo que nuestra investigación se enfocó a evaluar las diferencias sexuales en humanos que fueron expuestos al antagonista opioide por 12 semanas, midiendo consumo de alcohol, craving y síntomas.

Nuestros resultados confirman que existen diferencias de género y que es importante considerarlas cuando se prescribe un tratamiento con un antagonista opioides en el síndrome de dependencia al alcohol.

## ANTECEDENTES TEÓRICOS

La adicción al tabaco, alcohol y a las drogas de abuso continúa siendo uno de los más significativos problemas médicos, sociales y económicos que enfrenta nuestra sociedad. Desde los años 60 las adicciones se han reconocido como una enfermedad. El consumo del alcohol en todo el mundo se ha convertido en un problema grave, el costo económico y social es alto; se invierten grandes cantidades de dinero en la búsqueda de soluciones para evitar el uso compulsivo de una sustancia potencialmente adictiva y de difícil control, pero los resultados han sido desalentadores, sobre todo en el área clínica.

El uso y abuso del alcohol esta relacionado en todo el mundo con problemas diferentes, pero de gran importancia: legales, pues se ha comprobado que el 50% de las muertes violentas por accidentes, suicidio y homicidio están vinculadas con el alcohol; de salud, se conoce que produce daño irreversible en riñón, hígado, trastornos psiquiátricos (Rydberg y col., 1998), problemas cardiovasculares, cáncer, afecta al sistema nervioso central. Se ha apoyado que sujetos expuestos al alcohol tienden a incrementar la actividad cerebral específicamente en áreas como la corteza prefrontal y el tálamo anterior, estructuras directamente relacionadas con la regulación de las emociones, atención y conducta apetitiva (George, y col., 2001).

La ingestión repetida de dosis altas de alcohol puede afectar casi todos los órganos, especialmente el tubo digestivo, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y periférico.

Los efectos gastrointestinales incluyen gastritis y úlceras de estómago o duodeno y cerca del 15 % de los grandes consumidores de alcohol presentan cirrosis hepática y pancreatitis. También se observa un aumento de la proporción de cáncer de esófago, estómago y de otras partes del tubo digestivo.

La hipertensión moderada es una de las enfermedades asociadas con más frecuencia al consumo de etanol. Menos frecuentes son las cardiopatías,



aunque aparecen en mayor proporción entre los bebedores de grandes cantidades de alcohol. Estos factores, junto con acusados aumentos de los niveles de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (colesterol) contribuyen a un mayor riesgo de cardiopatía. La neuropatía periférica que produce, se demuestra por debilidad muscular, parestesias y disminución de la sensibilidad periférica. Los efectos más persistentes del sistema nervioso central incluyen déficit cognoscitivo, deterioro grave de la memoria y cambios degenerativos en el cerebelo. Estos efectos están relacionados con la deficiencia de vitaminas (en especial déficit de vitamina B, incluyendo el de tiamina). El efecto más devastador del sistema nervioso central es el trastorno amnésico persistente, que es relativamente poco frecuente (síndrome de Wernicke-Korsakoff), en el que está gravemente deteriorada la capacidad para procesar nuevos datos en la memoria.

Muchos de los síntomas y hallazgos físicos asociados con los trastornos relacionados con el alcohol son consecuencia de enfermedades ya mencionadas antes. Como ejemplos cabe mencionar la dispepsia, las náuseas y la hinchazón que acompañan a la gastritis y a la hepatomegalia; las alteraciones hepáticas se acompañan de varices esofágicas y hemorroides; Otros signos físicos son temblor, marcha inestable, insomnio y disfunción de la erección. Los sujetos con dependencia alcohólica crónica pueden presentar una disminución del tamaño testicular y signos de feminización a causa de la disminución de los niveles de testosterona. (Boyden y col., 1982). El consumo de alcohol abundante y repetido durante el embarazo puede asociarse a abortos espontáneos y síndrome alcohólico fetal.

Los sujetos con historia de epilepsia o traumatismos craneales graves tienen más probabilidad de presentar crisis comiciales cuando consumen alcohol. La abstinencia de alcohol se asocia a náuseas, vómitos, gastritis, hematemesis, sequedad de boca, abotargamiento facial y edema periférico. La intoxicación por alcohol puede dar lugar a caídas y accidentes que pueden provocar fracturas, hematomas subdurales y otras secuelas de

traumatismos craneales. La intoxicación alcohólica repetida y grave puede suprimir los mecanismos inmunológicos y predisponer a infecciones y al aumento de riesgo de cáncer.

La dependencia del alcohol y el abuso de alcohol se asocia con frecuencia a la dependencia y el abuso de otras sustancias (Cannabis, cocaína, heroína, anfetaminas, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, y nicotina). El alcohol puede usarse para aliviar los efectos secundarios de estas sustancias o para sustituirlas en caso de no disponer de ellas. Los síntomas de depresión, ansiedad e insomnio acompañan frecuentemente y a veces preceden la dependencia del alcohol. La intoxicación por alcohol se asocia en ocasiones con amnesia para acontecimientos sucedidos durante la intoxicación (lagunas). Este fenómeno puede estar relacionado con la presencia de niveles altos de alcoholemia y quizá con la rapidez con que se alcanzan dichos niveles.

Los trastornos relacionados con el alcohol como ya habíamos mencionado están asociados a un aumento significativo del riesgo de accidentes, violencia y suicidio. Se estima que aproximadamente la mitad de las muertes por accidentes de tráfico se deben a que el conductor o el peatón estaban bebidos. La intoxicación alcohólica grave, especialmente en sujetos con trastorno antisocial de la personalidad, se asocia con la ejecución de actos criminales. Por ejemplo, más de la mitad de todos los asesinatos y sus víctimas se cree que presentaban intoxicación por alcohol en el momento del asesinato. La intoxicación alcohólica grave contribuye también a la desinhibición y a los sentimientos de tristeza e irritabilidad que contribuyen a los intentos de suicidio y a los suicidios consumados. Los trastornos relacionados con el alcohol contribuyen al ausentismo laboral, a los accidentes y a la disminución de la productividad.

El abuso y la dependencia del alcohol, junto con el abuso y la dependencia de otras sustancias, presentan una alta prevalencia entre los sujetos sin hogar, en cualquier parte del mundo. Los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia pueden asociarse también a la

dependencia alcohólica. Aunque el comportamiento antisocial y el trastorno antisocial de la personalidad suelen asociarse a trastornos relacionados con el alcohol, es más frecuente que se asocien a trastornos relacionados con sustancias ilegales (cocaína, heroína o anfetaminas) que, con frecuencia, dan lugar a actos criminales.

Existe un acuerdo en que el uso del alcohol tiene efectos nocivos para la salud, pero hacer la diferencia entre lo que se consideraría un consumo moderado de alcohol y la necesidad compulsiva de ingerirlo no ha sido fácil.

Existen acuerdos emanados de criterios médicos como el Registro Estadístico de los Desórdenes Mentales IV edición (DSM-IV), para diagnosticar un **síndrome de dependencia** a una sustancia y son: (tomado textualmente del DSM-IV)

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

(1) **Tolerancia**, definida por:

(a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

(b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado

(2) **Abstinencia**, definida por:

(a) El síndrome de abstinencia característico para la sustancia (v. Criterios a y b de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas)

(b) Se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

(3) La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.

(4) Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.

(5) Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (fumar un cigarrillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.

(6) Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.

(7) Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

El curso de la **dependencia** está dado en base a:

Remisión total temprana

Remisión parcial temprana

Remisión total sostenida

Remisión parcial sostenida

En terapéutica con agonistas

En entorno controlado

Leve/moderado/grave

Además se debe especificar si el individuo cursa con:

A).- Con dependencia fisiológica: signos de tolerancia o abstinencia

B).- Sin dependencia fisiológica: no hay signos de tolerancia o abstinencia

### **Criterios para el *abuso* de sustancias**

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

(1) Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias,

suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa)

(2) Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).

(3) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia).

(4) Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de esta clase de sustancia.

¿Cuales son los criterios que se han estandarizado para definir que un individuo tiene problemas con su manera de beber? Según el Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y los Criterios Diagnósticos de Investigación. 10ª edición (CIE-10); los criterios para el síndrome de intoxicación por alcohol, síndrome de dependencia al alcohol Y síndrome de abstinencia son prácticamente iguales, en estos dos instrumentos, excepto por el siguiente hecho: los (CIE-10) utilizados para la intoxicación por consumo de alcohol también incluyen síntomas como enrojecimiento facial e inyección conjuntival, y los empleados para el síndrome de abstinencia al alcohol requieren la presencia de 3 síntomas de una lista de 10, que incluye dolores de cabeza y refiere taquicardia y sudoración como dos síntomas separados.

Criterios para el diagnóstico de Intoxicación por alcohol son:

A. Ingestión reciente de alcohol y no de otro tóxico.

B. Cambios psicológicos, comportamentales, desadaptativos clínicamente significativos (sexualidad inapropiada, comportamiento agresivo, labilidad emocional, deterioro de la capacidad de juicio y deterioro de la actividad

laboral o social) que se presentan durante la intoxicación o pocos minutos después de la ingesta de alcohol.

C. Uno o más de los siguientes síntomas que aparecen durante poco tiempo después del consumo de alcohol: lenguaje farfullante, incoordinación, marcha inestable, nistagmo, deterioro de la atención o de la memoria, estupor o coma.

D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La característica esencial de la abstinencia alcohólica es la presencia de un síndrome de abstinencia, que se desarrolla después de interrumpir o reducir el uso prolongado de grandes cantidades de alcohol.

El síndrome de abstinencia incluye dos o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (sudoración o pulsaciones por encima de 100); aumento del temblor distal de las manos; insomnio; náuseas o vómitos; alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones; agitación psicomotora; ansiedad y crisis epilépticas.

Como habíamos comentado, los síntomas pueden provocar un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral, social y de otras áreas importantes de la actividad del sujeto. Los síntomas no han de deberse a enfermedad médica ni ser explicados mejor por otro trastorno mental (abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, o trastorno de ansiedad generalizada) (Criterio D). Los síntomas se alivian con frecuencia tras la administración de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Los síntomas de abstinencia empiezan cuando las concentraciones de alcohol en la sangre disminuyen bruscamente (entre 4 y 12 horas) después de haber interrumpido o reducido la bebida. Sin embargo, los síntomas de abstinencia pueden aparecer tras largos períodos de tiempo (unos días). Debido a la vida media corta del alcohol, los síntomas de abstinencia alcanzan su mayor intensidad durante el segundo día de abstinencia y mejoran de forma marcada al cuarto o quinto días. Sin embargo, a los

síntomas de abstinencia pueden seguir síntomas de ansiedad, insomnio y disfunción autonómica en distintos grados de intensidad durante períodos de 3 a 6 meses. Menos del 5 % de los sujetos presenta síntomas de abstinencia más graves (hiperactividad autonómica intensa, temblores y delirio por abstinencia de alcohol). Las crisis comiciales de gran mal aparecen en menos del 3 % de los sujetos. El delirio por abstinencia de alcohol, incluye alteraciones cognoscitivas y de la conciencia, y también alucinaciones visuales, táctiles o auditivas (delirium tremens). Cuando aparece el delirio por abstinencia es probable que exista una enfermedad médica asociada (insuficiencia renal, neumonía, hemorragia digestiva, secuelas de traumatismos craneales, hipoglucemia, alteraciones del equilibrio electrolítico o estado postoperatorio).

Puede aplicarse la siguiente especificación para el diagnóstico de abstinencia de alcohol según el DSM-IV y el CIE-10: Con alteraciones perceptivas. Esta especificación debe anotarse cuando las alucinaciones con juicio de realidad intacto o las ilusiones auditivas, visuales o táctiles aparecen en ausencia de delirio, juicio de realidad intacto significa que el sujeto sabe que las alucinaciones son inducidas por la sustancia y no representan la realidad externa. Cuando las alucinaciones aparecen en ausencia de un juicio de realidad intacto, debe considerarse un diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias, con alucinaciones.

**Criterios para el diagnóstico de abstinencia de alcohol**

A. Interrupción (o disminución) del consumo de alcohol después de su consumo prolongado y en grandes cantidades.

B. Dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el criterio A: hiperactividad autonómica (sudoración o más de 100 pulsaciones), temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias o ilusiones, agitación psicomotora, ansiedad, crisis comiciales de gran mal (crisis epilépticas).

C. Los síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.

D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Se considera que un individuo presenta recaída en el uso del alcohol cuando después de un periodo prolongado de no ingerir alcohol, consume más de 4 copas en una sola sesión, (se entiende por copa una cantidad de alcohol que va desde 375 ml de cerveza, o 250 ml. cualquier bebida combinada en una concentración mayor al 6% de alcohol)

### **Otros trastornos inducidos por alcohol**

Los siguientes trastornos inducidos por alcohol se pueden diagnosticar en lugar de intoxicación por alcohol o por abstinencia de alcohol, solo cuando los síntomas exceden a los que se asocian habitualmente a los síndromes de intoxicación o abstinencia y cuando son de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente: delirium por intoxicación por alcohol, delirium por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, trastorno sexual inducido por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol.

Por último, no reconocer la abstinencia alcohólica en sujetos en los que no se ha valorado la dependencia alcohólica conlleva el riesgo de un mayor costo y un tiempo de hospitalización más prolongado.

Otro factor importante es el económico, en el que repercute por los altos costos de los accidentes, incapacidades prolongadas, el costo de las enfermedades relacionadas con el uso y el abuso del alcohol; además del costo social pues esta destructiva conducta es un factor predisponente para problemas sociales como desintegración familiar, violencia doméstica,



enfermedades relacionadas con ambientes familiares estresantes como depresión y ansiedad.

La ingestión de alcohol como se había mencionado también tiene efecto sobre los sistemas hormonales; produce un adelanto de la pubertad cuando se administra en etapas críticas del desarrollo en ratas hembra (Juárez y col., 2000), se han efectuado investigaciones del efecto del alcohol sobre los niveles de estrógenos, encontrándose que altera la respuesta hormonal ovárica hacia la estimulación de gonadotropinas en mujeres in vivo e *in vitro*, reportándose que el alcohol inhibe la secreción de progesterona inducida por gonadotropina coriónica humana, pero modula la secreción de estradiol inducida por la gonadotropina coriónica humana en mujeres. (Gavaler y col., 1991). También se ha descrito que el consumo de alcohol eleva los niveles de estrógenos en mujeres (Mendelson y col., 1988; Gavaler, y col., 1991; Gavaler y Van Thiel, 1992; Mutti y col., 1998), en hombres (Couwenbergs, 1988) y en ratas macho (Esquifino y col., 1989; Juárez y col., 2001); Se ha encontrado un efecto inhibitor del consumo de alcohol en la secreción de testosterona por los testículos en varias especies (Boyden y col., 1982), aunque los niveles basales de testosterona no fueron afectados, la producción testicular fue significativamente inhibida cuando los animales fueron expuestos a alcohol, (Anderson y col., 1985).

Se han reportado incontables manera de acceder a las sustancias adictivas, cada individuo muestra diferencias individuales de consumo y estas diferencias encontradas pueden estar basadas en una compleja interacción de factores sociales, genéticos, hormonales, psicológicos, neurobiológicos y del entorno (Mezzey y col., 1992).

Además de las diferencias individuales entre sujetos de la misma especie, en lo que respecta al consumo de alcohol, se han descrito diferencias de género y de edad en la rata (Rachamin, 1980; Juárez y Barrios de Tomásí, 1999; Juárez y col. 2002) y en el mono (Juárez y col., 1993), lo cual parece depender de las diferencias sexuales en la tasa metabólica del alcohol (Rachamin, 1980), ya que las hembras presentan una tasa metabólica más

alta que los machos. Se ha encontrado que los andrógenos tienen una acción importante en el decremento de la tasa metabólica del alcohol, ya que después de la pubertad las diferencias sexuales se hacen evidentes y son eliminadas cuando se castra a los machos y se vuelve a decrementar esta tasa metabólica cuando los andrógenos son restituidos, también se ha reportado diferencias sexuales en los patrones de consumo en ratas wistar hembras y machos (Juárez y col., 1999).

### **METABOLISMO DEL ETANOL.**

El etanol generalmente es administrado por vía oral y entra a la circulación por el tracto intestinal, donde se mezcla con los alimentos y antes de llegar al hígado se lleva a cabo el metabolismo de primer paso, donde las enzimas actúan directamente sobre el etanol; se ha encontrado que en los individuos que abusan del alcohol se ha reducido el metabolismo, produciendo concentraciones en sangre más altas que en sujetos que no abusan del alcohol (Van Thiel y col., 1988; 1998).

Una vez que se ha absorbido en el tracto digestivo llega al hígado, donde existen dos sistemas enzimáticos que se encargan de metabolizarlo: La alcohol deshidrogenasa (ADH) responsable en un 85% del metabolismo del etanol y el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) en un 15%; Este último se encuentra incrementado en el hígado de sujetos y animales que ingieren alcohol de manera crónica (Qulali y Crabb, 1992; Qulali, y col., 1991; Rachamin y col., 1980; Thechke y Heymman, 1982). Esto también se encontró en sujetos con amplia tolerancia a las drogas. (Van Thiel y col., 1988; 1990; 1998).

En general una mejor habilidad de la mujer para metabolizar el alcohol resulta en menores concentraciones de alcohol en sangre y esto usualmente sirve como una explicación a las diferencias de género en el consumo del alcohol en humanos, algo similar sucede en ratas, (Mezey y col., 1992; 1998) y en monos (Juárez y col. 1993).

Las diferencias de género también se ven reflejadas en la preferencia por alcohol, las ratas hembras presentaron una marcada preferencia hacia al alcohol en presencia de otro líquido (Almeida y col., 1998).

### **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INGESTIÓN DE ALCOHOL.**

Se conoce que existen varios factores que determinan las diferencias en el consumo del alcohol, genético, (se ha descrito que existe respuesta diferencial como consecuencia de una predisposición genética en hijos de padres bebedores); ambientales (un ambiente social disfuncional, violencia, falta de alguno de los padres, etc.,) metabólicos (diferencias de género, edad), y SNC (cambios plásticos, neuroquímicos y en los puntos de regulación)

A).- No se puede dejar a un lado el factor hereditario, pues en investigaciones recientes se ha encontrado ciertos individuos intrínsecamente tienen respuestas diferentes a la exposición del alcohol; se ha comprobado que en sujetos catalogados como de alto riesgo por el antecedente de uno o ambos padres con altos consumos de alcohol manifiestan niveles basales de endorfinas menores o que ante la exposición a este tóxico desarrollan respuestas de liberación de opioides endógenos mayores que los sujetos de bajo riesgo (Boening, y col., 2001; Froehlich y col., 2001).

B).- Otro factor importante es el metabolismo del etanol, pues se ha reportado consistentemente en la literatura que existen diferencias de género en el metabolismo del alcohol, que los adultos femeninos tienen una actividad de la alcohol deshidrogenasa mayor que los adultos masculinos (Rachamin y col., 1980), esto se debe principalmente a la acción de las hormonas específicamente la progesterona, pues la castración en sujetos masculinos previene un marcado decremento de la actividad de la alcohol deshidrogenasa y por lo tanto el metabolismo del alcohol; la ovariectomía no tiene efecto sobre estos parámetros (Van Thiel y col., 1988; 1998)

C).-Existen factores sociales predisponentes que aumentan el riesgo como: la desintegración, violencia intrafamiliar, antecedentes de abuso de tóxicos por alguno de los padres, trastornos de personalidad sin tratamiento y de larga evolución; estos factores podrían determinar a un individuo con rasgos de personalidad caracterizado por una alta dependencia a una sustancia, situación o a otros individuos y que tienden a disminuir su tensión consumiendo algún tóxico que les brinde bienestar momentáneo.

Otra de las formas que han explicado la conducta de consumir alcohol está vinculado al entorno social, en donde las características de personalidad, son el rasgo fundamental, además de otros factores concomitantes.

Entre los adolescentes, el trastorno disocial y el comportamiento antisocial coexisten con frecuencia con el abuso o dependencia alcohólica y con otros trastornos relacionados con sustancias.

En los ancianos los cambios físicos de la vejez producen un aumento de la susceptibilidad cerebral a los efectos depresores del alcohol, disminuyen el metabolismo hepático de algunas sustancias, entre las que se incluye el alcohol, y reducen el porcentaje de agua en el organismo. Estos cambios pueden provocar que la gente mayor presente intoxicaciones más graves y por consiguiente, problemas con menores niveles de consumo. En los ancianos, los problemas relacionados con el alcohol tienen mayor probabilidad de asociarse con otras complicaciones médicas.

El abuso y la dependencia del alcohol son más frecuentes en varones que en mujeres, en una proporción 5:1. Sin embargo, esta proporción varía en función de la edad. Las mujeres tienden a empezar más tarde el consumo abundante de alcohol en comparación con los varones y, por tanto, también presentan más tarde los trastornos relacionados con el alcohol. Una vez establecido el abuso o dependencia alcohólica en las mujeres, progresan con mayor rapidez, y en la edad media de la vida éstas pueden tener los mismos problemas y en la misma proporción que los varones (problemas de salud, consecuencias laborales o interpersonales). Con la misma cantidad de alcohol ingerida por Kg. de peso, las mujeres tienden a presentar

concentraciones de alcohol en la sangre más altas que los varones, debido al menor porcentaje de agua en su organismo, al mayor porcentaje de ácidos grasos y al hecho de que el metabolismo de primer paso en el sistema gastrointestinal es reducido, debido en parte, a los menores niveles de alcohol deshidrogenasa en la mucosa del estómago y a causa de estos niveles más altos de alcohol su salud corre un mayor riesgo que la de los varones (sobre todo en lo que concierne a problemas hepáticos) cuando el consumo de alcohol es abundante.

d.- Por último los cambios a nivel neuroquímico en el sistema nervioso central que produce la continua exposición al alcohol forma un sistema que se retroalimenta por sí mismo (Fig. 3); como se ha reportado en la literatura, el consumo de etanol libera opioides endógenos independientemente de los niveles basales, esto produce sensibilización, tolerancia y dependencia, como respuesta de modificaciones en los puntos de regulación del sistema opioide entre otros; además produce alteraciones celulares y moleculares en las estructuras implicadas como hipotálamo y amígdala sobre todo a nivel de receptores, contribuyendo a que la adicción se mantenga (Kreek, 2001).

### **CURSO DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL**

Es probable que el primer episodio de intoxicación alcohólica aparezca en la juventud, con una edad de inicio de la dependencia alcohólica entre los 20 y los 30 años. La gran mayoría de quienes desarrollan trastornos relacionados con el alcohol lo hacen a partir de los 30 años. La primera demostración de abstinencia no aparece probablemente hasta que se han desarrollado muchos otros aspectos de la dependencia alcohólica. El abuso y la dependencia del alcohol presentan un curso variable que se caracteriza frecuentemente por períodos de remisión y de recaídas. La decisión de interrumpir la bebida, a menudo como respuesta a una situación de crisis, es seguida con toda probabilidad por semanas o meses de abstinencia. Sin embargo, una vez reanudado el consumo de alcohol reaparecen de nuevo rápidamente los problemas graves. El clínico tiene a menudo la impresión

errónea de que la dependencia y el abuso de alcohol son trastornos no tratables, basado en el hecho, que quienes se someten a tratamiento tienen historias típicas de problemas relacionados con el alcohol de años de duración. Sin embargo, los casos más graves son sólo una pequeña proporción de los sujetos con dependencia o abuso de alcohol, y el sujeto típico con un trastorno relacionado con el alcohol tiene un pronóstico mucho más prometedor. Los estudios de seguimiento de los sujetos con una actividad más normalizada muestran una proporción de 1 año de abstinencia en más del 65 % de los casos sometidos a tratamiento. Algunos sujetos (quizá el 20 % o más) con dependencia del alcohol consiguen un tiempo prolongado de sobriedad incluso sin tratamiento. Durante las intoxicaciones alcohólicas moderadas se observan diferentes síntomas en los distintos episodios de intoxicación, en el período temprano, cuando los niveles de alcoholemia van subiendo, los síntomas suelen consistir en charlatanería, sensación de bienestar, alegría, brillantez y un estado de ánimo expansivo, más tarde, ante la presencia sostenida de altos niveles de alcohol el sujeto se deprime progresivamente, se retrae y presenta deterioro cognoscitivo, con niveles muy altos de alcoholemia (200-300 mg/dl) un sujeto sin tolerancia es probable que se duerma y entre en un primer estado de anestesia, cuando los niveles son todavía mayores (p. Ej., 300-400 mg/dl) pueden provocar inhibición de la respiración, bradicardia e incluso muerte en sujetos sin tolerancia.(Rubio, 2000).

La duración de la intoxicación depende de la cantidad de alcohol consumida en un período de tiempo determinado. En general, el organismo es capaz de metabolizar aproximadamente una bebida por hora, puesto que el nivel de alcoholemia suele disminuir en una proporción de 15-20 mg/dl/hora. Los signos y síntomas de la intoxicación probablemente son más intensos cuando los niveles de alcoholemia van aumentando que cuando van disminuyendo.

## **PATRON FAMILIAR DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL**

Con frecuencia, la dependencia alcohólica presenta un patrón familiar y por lo menos se han detectado indicios de algunos factores genéticos. El riesgo para la dependencia alcohólica es de tres a cuatro veces mayor en los familiares de primer grado de los sujetos con dependencia alcohólica (Froehlich, 2000).

El riesgo es más alto si hay un mayor número de familiares afectados, si las relaciones genéticas con el paciente bebedor son muy próximas y si sus problemas relacionados con el alcohol son muy graves. Muchos estudios han encontrado un riesgo significativamente mayor para la dependencia alcohólica en gemelos monocigotos que en gemelos dicigotos. Los estudios sobre adopción han revelado un riesgo tres a cuatro veces superior para la dependencia alcohólica en los hijos de sujetos con dependencia del alcohol cuando estos niños eran adoptados al nacer y educados por padres sin este trastorno. Sin embargo, los factores genéticos sólo explican una parte del riesgo para la dependencia alcohólica, ya que una parte significativa depende de factores ambientales e interpersonales que incluyen las actitudes culturales acerca de la bebida y los bebedores, la disponibilidad de acceso al alcohol (incluyendo su precio), las expectativas de los efectos del alcohol sobre el estado de ánimo y el comportamiento, las experiencias personales adquiridas por el alcohol y el estrés.

Los trastornos inducidos por alcohol se caracterizan por síntomas somáticos y psicológicos (estado de ánimo deprimido) que se parecen a los de los trastornos mentales primarios (trastorno depresivo mayor contra el trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, con síntomas depresivos, de inicio durante la intoxicación).

La incoordinación y el deterioro de la capacidad de juicio que se asocian a la intoxicación alcohólica pueden parecerse a los síntomas de algunas enfermedades médicas (acidosis diabética, ataxia cerebelosa y otras enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple). De forma parecida, los síntomas de la abstinencia de alcohol recuerdan también los de algunas

enfermedades médicas (hipoglucemia y diabetes cetoacidósica). El temblor esencial, un trastorno frecuentemente familiar, puede sugerir el temblor asociado a la abstinencia alcohólica. La intoxicación alcohólica (excepto por el aliento) se parece a la intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. La presencia de alcohol en la respiración no excluye por sí misma las intoxicaciones por otras sustancias, ya que no es raro el consumo de múltiples sustancias de forma concurrente. Aunque en algún momento de la vida es probable que la intoxicación forme parte de la historia de muchos sujetos que beben alcohol, cuando este fenómeno aparece con regularidad o causa deterioro, es importante considerar la posibilidad de un diagnóstico de dependencia o abuso de alcohol. La abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos produce un síndrome muy parecido al de la abstinencia alcohólica.

La intoxicación por alcohol y la dependencia del alcohol se distinguen de otros trastornos inducidos por el alcohol (trastorno de ansiedad inducido por el alcohol, de inicio durante la abstinencia), porque los síntomas de estos últimos trastornos exceden de los que se asocian habitualmente a la intoxicación por alcohol o a la abstinencia de alcohol y, además, son lo suficiente-mente graves como para merecer una atención clínica independiente.

Se cataloga un síndrome de dependencia, cuando existen síntomas de adicción que son: tolerancia, necesidad de una sustancia, persistentes deseos o intentos de reducir su consumo, uso cada vez en mayor cantidad que la deseada, y que tiene repercusión en el individuo, disminuyendo sus actividades en el área social, ocupacional, laboral o recreativa por el uso del alcohol (Salloway, 1997).

Todos estos cambios en la conducta de búsqueda compulsiva de una sustancia esta basada en cambios neuroquímicos, el concepto de tolerancia y dependencia son las claves para explicar la búsqueda de una sustancia, otro concepto importante es el de sensibilización, que esta definida como el opuesto de tolerancia, es una respuesta incrementada hacia un fármaco



después de un intermitente y repetido consumo. (Salloway, 1997). Estos procesos neuroadaptativos pueden persistir por largo tiempo después de que se usó la droga y que el cerebro no ha estado expuesto al tóxico. El consumo de la sustancia puede estar mantenido por reforzadores tanto positivos como negativos, que es lo que mantiene el consumo, como reforzadores positivos son el efecto mismo del alcohol y sus propiedades gratificantes que están explicadas cuando al ingerirlo produce liberación de endorfinas y los reforzadores negativos serían, evitar el síndrome de abstinencia y para tratar de disminuir sensaciones displacenteras como depresión, ansiedad.

A nivel molecular durante estos procesos se producen cambios neurobiológicos que son la base de estos comportamientos en el mantenimiento de una adicción y las recaídas.

### **ALCOHOL Y SISTEMA OPIOIDE.**

Con respecto al mecanismo neuroquímico de las adicciones, se han hecho múltiples investigaciones de los sistemas de neurotransmisión vinculados con el uso indiscriminado del alcohol, encontrándose que el abuso crónico de drogas o alcohol produce cambios neuroquímicos en el cerebro; que estos cambios celulares y moleculares tiene sus bases en el marco de una repetida exposición a la sustancia, que produce sensibilización, provocando una respuesta a cantidades mínimas de la sustancia y otras veces tolerancia y/o dependencia, aumentando la cantidad consumida cada vez que se usa (Fig. 1). Estos cambios pueden ser transitorios o permanentes; ocurren como alteraciones moleculares, celulares y/o cambios en el punto de regulación de los sistemas neuroquímicos del sistema nervioso central contribuyendo a que la conducta adictiva se mantenga (Kreek, 2001).

Se sabe que en la conducta de búsqueda del alcohol están implicados varios sistemas de neurotransmisión; el dopaminérgico, gabaérgico, serotoninérgico, opioide, colinérgico y glutamatérgico; la evidencia acumulada de la acción del etanol en cada sistema de neurotransmisión es

selectiva, una de las muchas acciones es la estimulación de los receptores gaba y estas alteraciones deben contribuir a la tolerancia, lo que explica la eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento del síndrome de abstinencia (Brust, 1999).

El otro sistema que ha recibido atención es el sistema opioide, en donde el rol, de las endorfinas ( $\beta$ -endorfinas) es preponderante, que el núcleo accumbens y el núcleo central de la amígdala, son el centro de los efectos reforzantes del etanol (Cowen y col., 2001) Fig. 1.

Opioides endógenos					
Familia	Encefalinas	Endorfinas	Dinordinas	Endomorfina	Orfaninas FQ
precursor	pro-encefalina A	propiomelanocortina	pro-dinorfina	desconocido	prepro- orfanina FQ
transmisores	met- encefalina leu- encefalina	beta- endorfina	dinorfina A  dinorfina B	endomorfina 1  endomorfina 2	nociceptina  OFQ
receptores	beta y mu	mu y beta	kappa y mu	mu y kappa	ROL-1
localización	supraespinal, espinal y  periferia	supraespinal  periferia	espinal  supraespinal	espinal  supraespinal	supraespinal  espinal
efecto	analgesia  dep respiratoria	analg, regulación  hormonal	analgesia, disforia  diuresis	analgesia, depres.  cardiovascular	hiperalgesia, analgesia espinal, diuresis

Fig. 1. OPIOIDES ENDOGENOS. Tomado de Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998;2(4):234-41 y Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76:182-91.

La ingestión de etanol tiene efecto directo sobre la liberación de endorfinas convirtiéndose en una conducta altamente reforzante para el individuo. Pequeñas dosis de morfina estimulan la ingestión, de alcohol, y la aplicación de antagonista opioides reduce el consumo de alcohol tanto en animales como en humanos. Estos hallazgos son consistentes con la perspectiva que el etanol estimula la secreción de opioides endógenos del circuito de reforzamiento en el sistema mesolímbico por lo tanto contribuyen a la euforia y a la dependencia psíquica.(Brust,1999).

Una de las ideas más difundidas en los años 70 fue la descripción de la relación entre el consumo de alcohol y los opiodes cerebrales. Existe una relación directa entre el metabolismo del alcohol y la producción de opiodes cerebrales; sustancias parecidas a la morfina en su estructura molecular y sus efectos gratificantes. La explicación que le dan algunos investigadores es que el la ingestión de alcohol produce liberación de opiodes, además afecta el potencial de acción de las neuronas, así como la disponibilidad de receptores en el cerebro.

Los primeros efectos del abuso se expresan en cambios extracelulares específicamente en la sinapsis, las drogas interactúan inicialmente con proteínas localizadas en la membrana, los opiodes activan los receptores; la segunda acción se manifiesta a nivel intracelular por medio de los mensajeros que transducen las acciones extracelulares. Entonces el consumo de una sustancia puede facilitar o inhibir la liberación de un neurotransmisor a nivel intra celular, extracelular o ambos.

Estudios recientes sugieren que la respuesta de las  $\beta$ -endorfinas a la ingestión de alcohol pueden representar un marcador biológico en individuos que tienen un riesgo genético elevado para desarrollar alcoholismo (Boening y col., 2001) pues se ha encontrado que estos individuos al exponerlos a consumo de alcohol su respuesta a las  $\beta$ -endorfinas se encuentra alterada (Froehlich y col., 2000) no así otros marcadores biológicos como la respuesta a la hormona adrenocorticotrópica, al cortisol, y prolactina en gemelos monocigóticos y dicigóticos.

Existe considerable evidencia que los péptidos opiodes están involucrados en el proceso de la autoadministración del alcohol por los efectos reforzantes, que se producen cambios a nivel de los receptores, que estos cambios en el sistema opiodes son los que contribuyen a la sensación de bienestar que da el consumo del alcohol.

El reciente uso de la naltrexona (revia), un antagonista opioide para tratar y prevenir las recaídas del síndrome de dependencia al alcohol, testifica la importancia de los péptidos opiodes en el alcoholismo (Soria, 2000; Feeney

y col., 2001; Weiss y col., 2001). En animales se ha encontrado que el efecto de los antagonistas es dependiente de la dosis, para decrementar el consumo de una solución azucarada tanto como de etanol en consumo voluntario.

Es posible que las interacciones del alcohol con los peptidos opioides puedan ser de particular importancia para contribuir en ciertos aspectos del reforzamiento que mantiene el consumo del alcohol.

Se ha descrito que los sujetos caracterizados como de alto riesgo por su historia familiar en relación al alcoholismo, comparados con aquellos de bajo riesgo por la ausencia o bajo índice de antecedentes familiares de alcoholismo, tienen niveles plasmáticos de  $\beta$ -endorfinas bajos, pero ante una dosis de alcohol (0.05g/kg), hay una respuesta significativamente mayor, juzgada por las concentraciones plasmáticas de endorfinas, que la observada en los sujetos de bajo riesgo (Gianoulakis y col., 1990; Froehlich y col., 2000) y que estos cambios pueden ser usados como un marcador genético de la enfermedad.

En el caso de los estudios con modelos animales, se han apoyado parcialmente los hallazgos en humanos, ya que los ratones con preferencia al alcohol (C57BL/6) presentan altos niveles de actividad de  $\beta$ -endorfinas en hipotálamo comparados con los ratones que tienden a evitar el alcohol (DBA/2) en condiciones basales, sin embargo, después de la exposición al alcohol, los ratones C57BL/6 tienen mayor liberación de  $\beta$ -endorfina hipotalámica, que los ratones DBA/2. De esta manera los niveles basales de  $\beta$ -endorfina difieren del modelo animal al humano, pero la respuesta al alcohol es análoga en ambas especies (Ginoulakis, 1996).

Abundante evidencia clínica y experimental han demostrado que el estrés físico, social y emocional pueden facilitar el inicio y mantenimiento del abuso de drogas o precipitar una recaída, (Weiss y col., 2001; Blanchard y col., 1993; Brown y col., 1995; Higley y col., 1991; Marlatt, 1985; Mollenauer y col., 1993).

Estímulos estresantes también pueden iniciar la conducta de búsqueda de alcohol en animales en exposición voluntaria, después que se ha extinguido la respuesta de búsqueda, (Le y col., 1998b). Esto aumenta la evidencia de que en el efecto del estrés está involucrado el sistema endocrino del factor liberador de la corticotropina en el núcleo central de la amígdala. Este núcleo es rico en receptores al factor liberador de corticotropina, que es secretada en respuesta al estrés.

Como habíamos mencionado, la ingestión de una sustancia produce cambios moleculares a nivel intra, y/o extracelular; estos cambios involucran alteraciones en los receptores o en el interior de la célula a través de segundos mensajeros, que media la acción del receptor con el neurotransmisor y que se traducen en acciones extracelulares, que inducen adaptaciones en los sistemas de neurotransmisión (fig 2).

Efectos intracelulares de los receptores opioides.

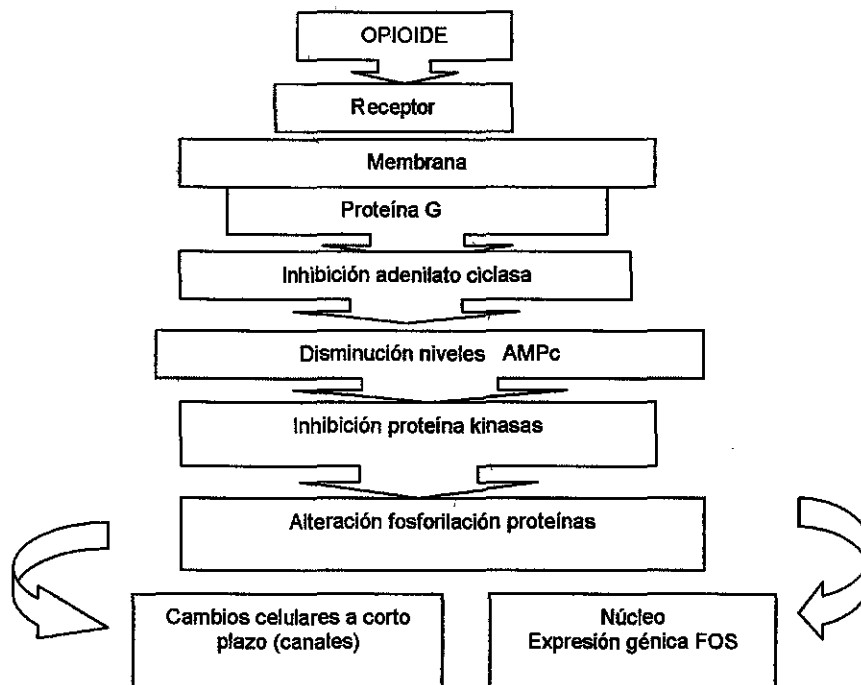


fig. 2. Tomado de Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. Current Review of Pain 1998;2(4):234-41 y Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg 1993; 76:182-91.

Muchos de los receptores de neurotransmisores en el cerebro provienen de la familia de receptores de proteínas G, que median su efecto en el cerebro vía activación de tipos específicos de proteínas G, el nucleótido de guanina se acopla con receptores de membrana para iniciar el proceso intracelular, la activación de las proteína G y puede regular directamente la acción de ciertos canales iónicos como regulan la acción de segundos mensajeros en el cerebro, que incluye cAMP; estos segundos mensajeros regulan la actividad de las enzimas llamadas Kinasas y proteínas fosfatasa, a partir de este proceso se producen cambios que alteran la conformación de las proteínas y como consecuencia su función, la fosforilación de los factores de transcripción es un punto crítico en las actividades de estas proteínas.

En el sistema opioide, la acción biológica de transducción vía la activación de los receptores a opioides, aumenta la activación de los canales de K e inhibe la activación de los canales de Ca, activando los canales de K; también inhiben la adenilato ciclasa y el cAMP; ocurren similares reducciones en el Calcio celular, estos cambios alteran la regulación de los canales iónicos y todos estos cambios a nivel molecular contribuyen a los efectos agudos de la droga generándose la tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, sensibilización y por último la adicción (Brush, J., 1999).

La repetida exposición a la droga de abuso, resulta en una repetida perturbación de los mensajeros intracelulares; esto a la larga produce adaptaciones celulares que contribuyen a la dependencia y tolerancia, estos cambios moleculares y celulares se han vinculados al uso persistente de una sustancia (fig 3).

## Cambios neuroadaptativos en el proceso de la adicción.

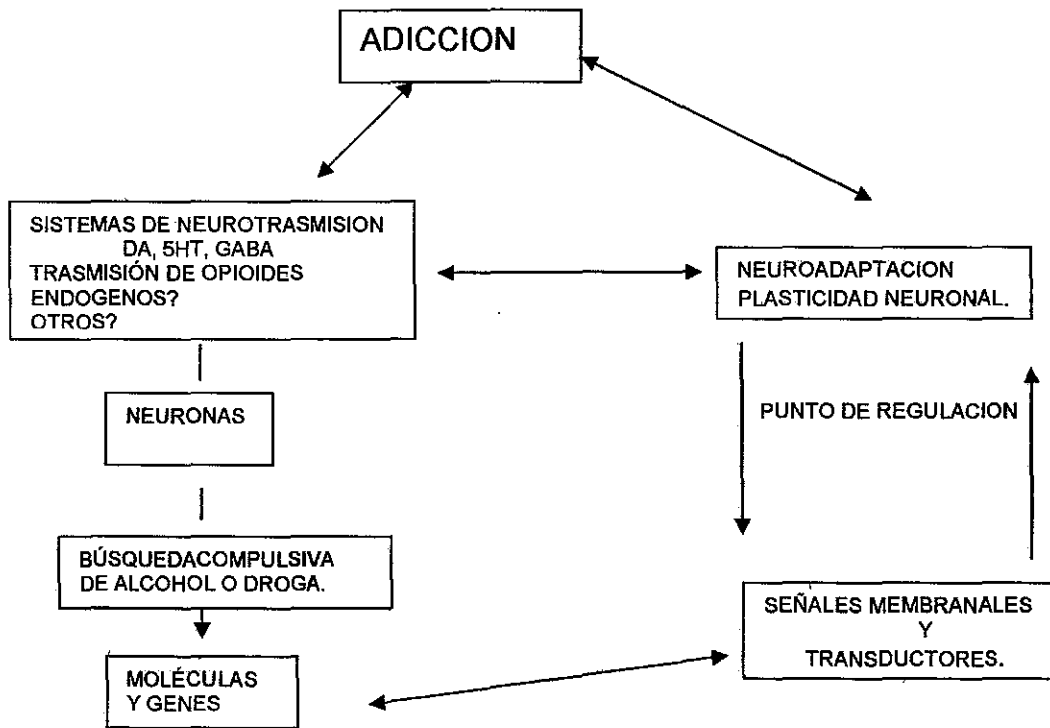


Fig.3. Mecanismos neuroadaptativos moleculares y celulares que contribuyen al mantenimiento de la conducta de búsqueda compulsiva de una sustancia (craving) actuando a diferentes niveles en el ciclo del desarrollo de una dependencia y el fenómeno de la adicción. (Adaptado de Koob y col., 1997; 1998 y modificado por Leff y col., 2000).

En humanos el riesgo de recaída envuelve múltiples determinantes que pueden interactuar, la vulnerabilidad esta dada por lo prolongado del síndrome de abstinencia y este como resultado de los cambios neuroadaptativos en sujetos dependientes además la interacción de otros factores como falta de motivación, exposición al estrés y accesibilidad de la droga (Weiss y col., 2001).

Además de los cambios neuroquímicos, en la dependencia física a una sustancia también se producen cambios psicológicos, que pueden ser considerados como motivacionales como disforia, malestar generalizado, depresión, ansiedad, anhedonia e irritabilidad. Investigaciones recientes sugieren que el mismo sistema neural implicado en los efectos de reforzamiento positivo de la droga de abuso puede estar implicado en el

efecto aversivo motivacional del síndrome de dependencia y se puede explicar por los cambios reflejados en la actividad del mismo sistema mesolímbico (cerebro medio y anterior) y que se puede mantener hasta 72 horas después de que se ha retirado la droga (Salloway, 1997). Este punto se ha abordado desde dos enfoques: en el que la dependencia psicológica o de reforzamiento en modelos animales involucra el sistema mesolímbico dopaminérgico, que incluye proyecciones de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral del mesencéfalo hacia el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y otras áreas límbicas. Este circuito del reforzamiento es el utilizado probablemente en la adicción de cualquier sustancia psicoactiva, incluyendo el etanol y la nicotina en la que está involucrado el circuito del reforzamiento del sistema opioide por las dos vías: por inhibición del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (que es un circuito gabaérgico) y el segundo por medio de las interneuronas en núcleo del área tegmental ventral del mesencéfalo, que incrementan las señales dopaminérgicas desde el núcleo del área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens. En conclusión, independientemente de la dopamina, los opioides afectan directamente las neuronas en el núcleo accumbens.

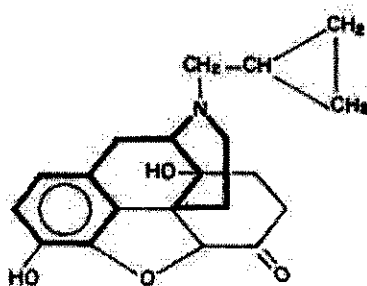
Otros autores refieren que existen diferencias entre las estructuras activadas en sujetos alcohólicos y no alcohólicos, cuando los sujetos alcohólicos son expuestos al tóxico, estos incrementan su actividad en regiones como la corteza prefrontal, y el tálamo anterior, regiones cerebrales asociadas con la regulación de la emoción, atención y la conducta apetitiva (George, 2001). En contraste a la dependencia psicológica, la dependencia física a opioides envuelve estructuras en el cerebro medio que incluyen, el locus ceruleus, actuando sobre los receptores  $\mu$  inhiben las neuronas del locus ceruleus por medio de dos mecanismos: primero acoplándose con las proteínas G resultando en alteraciones de los canales de K e incrementando la salida de K; y segundo inhibiendo a la adenilato ciclasa resultando en una reducción de la actividad del cAMP y de la proteína kinasa A, alterando los canales de Na y decrementando la entrada de Na. Con la exposición crónica a opioides



se da una compensatoria regulación a la alta del sistema del cAMP y tal vez en cada regulación a la baja están envueltas las proteínas G o su acoplamiento desde los receptores a opioides. El resultado de este proceso de regulación es la dependencia física que contribuye a la cronicidad y a los síntomas del síndrome de abstinencia que se dan por el incremento del factor de transcripción del cAMP como reacción a la unión de proteínas del ciclo de CREBS que resulta en una alteración de la expresión genética (Brush, 1999).

### TRATAMIENTO PARA EL ALCOHOLISMO.

En México se han usado múltiples técnicas para el tratamiento de los pacientes con adicción al alcohol, desde técnicas psicológicas como terapia de apoyo, terapia cognitiva conductual, terapia breve, algunas de estas combinadas con fármacos, que están encaminados principalmente a tratar los síntomas concomitantes con el síndrome de abstinencia y que han dado poco resultado, como: ansiolíticos (benzodiazepinas), anticomisiales (Difenilhidantoinato, carbamazepina), antidepresivos (inhibidores de monoaminoxidasa, tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, etc.), pero se ha encontrado un alto índice de recaídas y hospitalizaciones. En otros países se ha abordado el tratamiento farmacológico de las adicciones a opioides con medicamentos como la metadona, acamprosato, buprenorfina, clonidina y antagonista opioides (naltrexona y naloxona).



**NALTREXONA**  
(Estructura química)

Farmacología: La naltrexona es un antagonista opioide, que actúa bloqueando los receptores a opioides, pero no tiene afinidad por alguno

específicamente ( $\mu$ ,  $\delta$  o  $\kappa$ ) derivado de la oximorfona, tiene mucho más eficacia por vía oral, y la duración de sus efectos se aproxima a 24 hrs. Después de administrar dosis orales moderadas (50 a 100 mg), se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas, y a continuación disminuyen, con una vida aparente de cerca de 14 horas; este valor no cambia con el uso a largo plazo. Es mucho más potente que la naloxona y en pacientes adictos a opioides, dosis orales de 50 a 100 Mg. producen concentraciones tisulares suficientes para bloquear los efectos euforígenos de las dosis intravenosas de 25 mg de heroína durante 48 hrs (Sauza y col. 2000). Las dosis altas de naltrexona inducen disforia. Como cualquier antagonista, puede inducir síndrome de abstinencia a los morfínicos.

**Metabolismo:** La naltrexona se metaboliza hasta 6-naltrexol en el hígado, que es un antagonista más débil pero con una vida media más larga.

Partiendo de los hallazgos de que el consumo del alcohol tiene una tendencia a incrementarse en los individuos por su efecto gratificante, en el que esta involucrado el sistema opioide; que la ingestión de alcohol, incrementa los niveles de opioides endógenos por lo que es altamente reforzante y de difícil erradicación (O'Malley y col., 2000), el tratamiento con antagonistas opioides es el más utilizado ( Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001). Aunque existen controversias al respecto pues se ha reportado que su eficacia es incierta para el tratamiento de la adicción al alcohol (Cristal y col., 2001), otros autores señalan excelentes resultados, reduciendo el consumo de alcohol en ratas wistar (Juárez y col. 2001), monos y ratas, ( Shelton, y col., 2001) y en humanos (Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001). También se ha reportado que tienen efecto en la conducta apetitiva y consumatoria de la búsqueda del alcohol, en ratas (Shape y col, 2001) y que su efecto inhibitorio se acentúa cuando se usa estrógenos (Juárez y col. 2001 ). Además del sistema opioide también se conoce que el sistema endocrino esta involucrado en los niveles de consumo de alcohol; se han efectuado estudios en que se ha aplicado benzoato de estradiol disminuyendo los niveles basales de consumo de

alcohol sobre todo en etapas iniciales del tratamiento (Juárez y col., 2002). Esto podría explicarse debido a que los estrógenos decrementan los opioides endógenos haciendo menos recompensante el consumo de alcohol, disminuyendo su ingestión (Schipper y cols., 1994; Desjardin y cols., 1993; Lapchak y cols. 1991; Wardlaw y cols., 1985 y Quiñones-Jenab y cols., 1997), lo cual podría deberse a que los estrógenos incrementan la internalización de los receptores a opioides con su ligando (Eckersell y cols., 1998), produciendo probablemente una inactivación del receptor. Se ha reportado que la función de los mecanismos de regulación en los receptores juegan un papel importante en el consumo de alcohol, pues se sabe que la exposición al alcohol produce un aumento en los opioides endógenos (De Witte y cols., 1984; Hubbell y cols., 1986; Marfaing-Jallat y cols., 1983; Froehlich y cols., 1990.), y la aplicación de un antagonista opioide (naloxona o naltrexona) en un periodo de 7 a 8 días produce un mecanismo de regulación a la alta de receptores a opioides (Hyytiäx y cols., 1999; Candido y cols., 1992; Yoburn y cols. 1993; Juárez y col., 2003, (datos en proceso)). De todos los receptores opioides, los  $\mu$  como muchos de los receptores que se unen a proteínas G, son rápidamente internalizados después de su unión con el agonista (Eckersell y cols, 1998) esta internalización se incrementa con el tratamiento con estrógenos y es evitada por la presencia de un antagonista opioide, sugiriendo que la traslocación es principalmente dependiente de la liberación de agonistas endógenos. Lo que explicaría la disminución en el consumo del alcohol con estradiol y la potenciación de este efecto cuando se aplica naltrexona en las etapas iniciales del tratamiento.

Se ha planteado que la naltrexona reduce el deseo de beber y también tiene impacto en la cantidad de alcohol consumido, llegando a la hipótesis que puede disminuir la búsqueda compulsiva de la bebida (craving); que este efecto está relacionado en parte por la habilidad de la naltrexona para activar el eje hipotalamo-pituitario-adrenal (O'Malley 2002).

Los mecanismos de los efectos de la naltrexona sobre la búsqueda de bebida en el periodo de abstinencia son controversiales, pues se sabe que compite por los receptores a opioides  $\mu$  y delta y se conoce que su uso puede suprimir la búsqueda de bebida actuando específicamente sobre la respuesta apetitiva de la bebida con alcohol en comparación a otra bebida azucarada (Roshernow y col., 2000). En el consumo moderado de alcohol, se ha reportado que el tratamiento con naltrexona puede tener buenos resultados como un bloqueador específico del placer producido por el consumo de alcohol (Volpicelli y col., 1995); Además de su acción sobre los receptores  $\mu$ , la naltrexona tiene la habilidad de bloquear los receptores delta para opioides ( Le Ad., y col., 1993). Se utiliza en el tratamiento de síndrome de dependencia al alcohol para disminuir de la compulsión a beber y la pérdida de control (craving). El alcohol comparte con otras sustancias de abuso, la capacidad de actuar sobre el sistema biológico de recompensa, aumentando la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens. Ello da lugar al refuerzo, que determina que la conducta tienda a repetirse en el futuro, y a la pérdida de control o deseo imperioso de seguir bebiendo tras iniciar el consumo; este fenómeno es conocido como efecto craving, por el cual la primera exposición produce un aumento del deseo de seguir consumiendo y debilita la capacidad de resistirse al mismo.

El craving es un concepto inexacto por la dificultad para medirlo, pero con el cual hablamos de una serie de sensaciones que provocan un deseo irrefrenable a beber, con pérdida de control en la persona afectada por la dependencia y en cuya causa intervienen una serie de fenómenos mediados por varios sistemas de transmisión y con relación a déficit de aminoácidos esenciales, que no sólo van a estar implicados en la dependencia alcohólica sino en su tratamiento. Destacan el GABA y el glutámico, los sistemas opioide, dopaminérgico y serotoninérgico, que se alteran en consumidores de alcohol, pero además podrían estar genéticamente alterados en individuos predispuestos al alcoholismo. Todo lo cual tiene utilidad terapéutica, puesto que la intervención sobre esos

sistemas, con fármacos selectivos para cada uno de ellos, denominados fármacos anticraving, ayudarían a recuperar la abstinencia, puesto que se actúan contra la compulsión de beber o sobre el deseo imperioso de beber. Los fármacos anti-craving son especialmente útiles en personas con escasa voluntad o motivación para no beber, o en dependencias graves; pero es necesario que a su vez no provoquen dependencia ni interacciones importantes con el alcohol.

La naltrexona reduce en todos los estudios el deseo imperioso y la pérdida de control; en el caso del alcohol, la naltrexona no parece afectar de forma relevante a las sensaciones subjetivas que se experimentan con el consumo, sino que afecta, sobre todo, a la tendencia a la repetición; disminuye las recaídas en pacientes que prueban el alcohol, el número de días de consumo y las cantidades totales de alcohol. El alcohol en pequeñas cantidades provoca un aumento de la actividad opioide, lo que, a su vez, provoca un aumento de la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens. Este último factor es el que da al alcohol su capacidad de producir refuerzo y con ello inducir en el organismo la motivación para intentar repetir la experiencia en el futuro. Además, la estimulación dopaminérgica inicial provoca instantáneamente un aumento del deseo de seguir consumiendo, lo que los pacientes perciben como pérdida de control tras las primeras copas (Sauza, 2000).

La naltrexona bloquea los receptores a opioides Es un antagonista puro de los receptores opioides, fundamentalmente  $\mu$ , y revierte los efectos de los narcóticos; actúa como antagonista competitivo de los mismos, aunque no de forma selectiva, pues también lo hace sobre los receptores kappa y delta, al hacerlo tiene efecto sobre todas las acciones de los agonistas opiáceos y de los péptidos opioides endógenos; y consecuentemente evita el efecto reforzador del alcohol tras su consumo. Por ello, los pequeños consumos de inicio perderán su capacidad de refuerzo y la conducta de consumo acabará por extinguirse. Además tras una primera ingestión, el paciente no perderá

el control lo que a su vez provocaba el consumo masivo. Por tanto, la naltrexona es eficaz, tanto para mantener la abstinencia, como para bloquear el descontrol sobre el consumo y la progresión de la recaída, en aquellos pacientes que inician de nuevo la ingesta, tras hacerlo con una pequeña cantidad durante una celebración o con cualquier otro motivo y al confiar que la misma no va a provocarles la vuelta al consumo. Se permite en suma que no ocurran estas situaciones durante el tratamiento de deshabituación, facilitando la adherencia y mejor cumplimiento del mismo. Será útil en aquellos casos en los que se prevea riesgo de reiniciar el consumo o en los que el descontrol tras el inicio del consumo sea más evidente. En programas de reducción de daños, donde el objetivo es reducir la intensidad del consumo en pacientes alcohólicos, pueden obtenerse con la naltrexona buenos resultados. La naltrexona es además más eficaz asociada al tratamiento psicosocial.

En casos de hepatopatía grave, la naltrexona no puede ser metabolizada por el hígado, por lo que pierde su eficacia, de ahí que no esté justificada su utilización en dichos casos. Se han descrito elevaciones de transaminasas asociadas al empleo en dosis altas en obesidad y adicción a opiáceos, pero es raro observarlos en los pacientes alcohólicos a las dosis recomendadas. Es preciso prestar especial atención en caso de utilización por pacientes diabéticos con tratamiento con insulina, al reducir sus efectos hipoglucemiantes. Es preciso ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Puede presentar en una de cada cuatro personas tratadas, insomnio, ansiedad, dolor abdominal, calambres, astenia, náusea y molestias músculo-esqueléticas, cefaleas, así como otros efectos secundarios con menor cantidad. Su uso en el embarazo está contraindicado al haberse demostrado su embriotoxicidad en ratas (Sauza, 2000), desconociéndose si es excretada por leche materna y los efectos que produciría en el lactante.

También se ha investigado el uso de antagonistas opioides y terapia psicológicas como: manejo de crisis, terapia de apoyo, terapia cognitivo

conductual (Caroll y col., 2001; Heinala y col., 2001; Antón y col., 2001); los resultados coinciden en que cuando se usa psicoterapia (cognitiva conductual o terapia de grupo) además de terapia farmacológica el índice de recaída es menor por lo que es importante tipificar los rasgos de personalidad del paciente dependiente.

Los antagonistas opioides también se han utilizado para tratar otros trastornos relacionados con el sistema opioide como son los trastornos de conducta (Chabane, 2000), trastornos alimentarios como la bulimia o anorexia nervosa (Neumeister y col., 1999; Claire y col., 1998; David y col., 1996; Michael y col., 2001; Alger y col., 1991) y en la adicción a la nicotina.

Aunque los efectos secundarios reportados por el uso de la naltrexona es que no es bien tolerada, produciendo náusea y fatiga, entre otros síntomas, se ha encontrado que las molestias por su uso están relacionadas con la severidad de la dependencia y el tiempo que dure el síndrome de abstinencia. Estas molestias son mayores en las primeras etapas del tratamiento por la desregulación de los mecanismos neuroquímicos involucrados (Weiss y col., 2001), esto es importante porque determina que un paciente se mantenga en tratamiento por el tiempo necesario; En otros pacientes en general fue bien tolerada y con una adecuada adherencia al tratamiento (Feeney y col., 2001) disminuyendo la conducta apetitiva, consumatoria y recaídas, resultando en una adecuada rehabilitación y una droga llamada también anti-craving, porque minimiza la necesidad compulsiva de consumir alcohol.

### **OPIOIDES EXOGENOS.**

Se han reportado diferencias de género durante un proceso anestésico en la cuanto a la respuesta analgésica, y los efectos indeseables como depresión respiratoria, náusea y vómito, como resultado de los efectos farmacológicos cuando se administran opioides exógenos. Esta bien documentado el efecto de la edad, y/o la carga genética, encontrándose

que el género y el estado hormonal son factores coadyuvantes en la potenciación de los efectos de los opioides, disminuyendo o aumentando su efecto de forma notoria (Kest, 2000; Puig, 1998).

#### Opioides, efectividad y eficacia

analgésicos opioides	Receptor $\mu$	Receptor $\delta$	Receptor $\kappa$
agonistas			
potentes	morfina, sufentanilo	morfina	morfina
débiles	codeína, tramadol	codeína	codeína
antagonistas	naloxona, naltrexona	naloxona, naltrexona	naloxona
agonistas parciales	buprenorfina	-----	-----
agonistas/antagonistas	pentazocina	-----	pentazocina

fig. 4 Analgésicos, potencia y receptores. Tomado de Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. Current Review of Pain 1998;2(4):234-41 y Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg 1993; 76:182-91.

Mucha de la literatura sobre estas diferencias de género en la respuesta analgésica a los opioides proviene de investigaciones con roedores, pero también se han efectuado investigaciones con humanos encontrándose los mismos resultados, que las diferencias sexuales son factores importantes de considerar cuando se aplican opioides exógenos como fármaco para bloquear el dolor. (Krzanowska, 1999).

Por ejemplo, en la población en general, se reporta mayor prevalencia de condiciones de dolor crónico severo entre las mujeres que en los hombres; muchos estudios experimentales demuestran menor umbral y tolerancia al dolor entre las mujeres, adicionalmente recientes evidencias de estudios clínicos y experimentales sugieren que la respuesta a los analgésicos puede ser diferente entre los sexos (Fillingim, 2003). Cuando se evalúa la efectividad analgésica de los opioides exógenos, el reporte principal fue el factor emocional asociado al dolor que es diferente entre



hombres y mujeres, las mujeres que se les aplica opioides manifestaron menor angustia, mientras que, cuando se les aplicó a los hombres estaban mas ansiosos; la aplicación de opioides no se relacionó con la severidad del dolor, aunque las mujeres reportaron mayor dolor que los hombre (Fillingim, 2003). Estos encuentros indican que en ambos el uso de opioides y el género son predictores de la respuesta en el paciente con dolor crónico. Cuando estas variables interactúan, se reporta que el uso de opioides esta asociado con un incremento de la ansiedad que acompaña al dolor crónico de espalda entre los hombre, mientras que fue al contrario entre las mujeres, adicionalmente a esto siempre las mujeres reportaron mayor severidad del dolor (Fillingim, 2003).

En ratas, (Kepler, 1989; 1991) y ratones (Kest, 1995; 1999) cuando se aplican inyecciones de morfina en regiones supraespinales del SNC, regiones críticas para inhibición del dolor, como el área rostral de la medula ventro-medial (Basbaum, 1984) estas producen mayor efecto analgésico en machos (Krzanowska, 1999; Boyer, 1998), al compararlas con hembras.

Por otra parte se han reportado diferencias de género sobre los efectos cardiovasculares cuando se usa un opioide en ratas con lesión de medula espinal (Cruz, 2000), la morfina produce bradicardia y un transitorio aumento de presión arterial similar en ambos sexos, después la presión arterial se decremento en ambos sexos y el uso de un antagonista opioide como la naloxona da una respuesta similar dosis-dependiente en el incremento del gasto cardiaco en ambos sexos y un incremento dependiente de género en la presión arterial (Cruz, 2000).

Es poco entendido el mecanismo a través del cual los niveles de las hormonas gonadales pueden modular el efecto analgésico de los opioides, los reportes son contradictorios, se considera que la castración tiene efecto sobre los receptores de opioides, pues se ha reportado un

incremento de la densidad de estos receptores en las ratas; otros investigadores no reportan cambios en la densidad o afinidad de receptores para ratas o ratones. En ratas hembras, el tratamiento con esteroides ováricos y la ovariectomía altera los sitios de unión de receptores a opioides. Esta regulación puede ocurrir a nivel génico, pues el estradiol incrementa los niveles de mRNA de los receptores  $\mu$  en las regiones hipotalámicas en ratas ovariectomizadas y tratadas con estradiol. De cualquier forma, como se consideró previamente, existen diferencias en el sitio de unión de los receptores que interactúan en hembras y machos, en especies como ratas o ratones y una explicación posible para la respuesta de analgesia son las diferencias de género.

Kepler y col. (1989) sugieren que la localización de opioides y receptores a esteroides gonadales en la sustancia gris central mesencefálica, y en la amígdala, pueden permitir que las hormonas gonadales modulen el efecto analgésico de los opioides. Esto también sugiere que las hormonas gonadales interactúan como factor relevante en el efecto analgésico de los opioides, (por los péptidos opioides leu y meta-enkefalina) cuyas concentraciones son diferentes en machos y en hembras en estas regiones. efectivamente se ha demostrado que el estradiol tiene efecto diferencial sobre la síntesis de los péptidos opioides en el hipotálamo dependiente de los sexos y a través de los ciclos estrales en hembras, y la ovariectomía altera los niveles de péptidos opioides leu - meta encefalinas y dinorfinas A y B en este contexto, Krzanowska y Bodnar (1999) sugieren que las observaciones de las diferencias sexuales de la respuesta analgésica a la morfina después de microinyecciones en la sustancia gris periacuaeductal ventrolateral puede ser resultado de las interacción regional del estradiol contenido en el núcleo hipotalámico y a fin de cuentas con el contenido de los péptidos opioides. Aunque se sabe que existe esta interacción se desconoce la relevancia del efecto de la morfina y otros opioides. Existe el acuerdo que hay diferencias sexuales que median el efecto de la aplicación de opioides exógenos entre los

individuos de cada especie, pero los mecanismos por los cuales se dan estas diferencias son poco claros, la gran concentración de morfina en el cerebro del ratón macho con relación a la hembra después de inyecciones sistémicas sugiere diferencias sexuales en la disposición de la droga (Cándido, 1992), de cualquier forma en ratas no existen diferencias sexuales, en los niveles séricos de morfina cuando se da el pico de mayor efecto analgésico de la droga (Cicero, 1996) adicionalmente se reporta un mayor efecto analgésico observado en el ratón macho (Kest, 1995; 1999) y en ratas (Kepler, 1989; 1991; Krzanowska 1999; Boyer 1998) en relación a su contraparte femenina. Después de la administración de opioides directamente en el SNC, aparecen las diferencias en la farmacocinética de los opioides como única explicación de las diferencias sexuales en el efecto analgésico de los opioides. Las diferencias sexuales en el efecto analgésico inducida por opioides también está relacionada con la densidad supraespinal de receptores, porque se ha reportado que no hay diferencias entre machos y hembras en el cerebro en cuanto al número de receptores ( $\mu$  o  $\delta$ ). En ratones los estudios de diferencias sexuales relacionadas con el número de receptores cerebrales arroja resultados contradictorios, unos estudios reportan incremento de los niveles en machos (Mogil, 1994), otros no reportan diferencias sexuales (Cándido, 1992), finalmente la relación entre la densidad de los receptores a opioides y las diferencias sexuales en analgesia es cuestionable, por el reporte que los ratones machos desarrollan un incremento a la sensibilidad hacia analgesia de la morfina al compararla con las hembras, después de la aplicación crónica de antagonista opioides como la naltrexona, a pesar de que no tiene efecto el sexo sobre el grado de la regulación a la alta de los receptores a opioides (Cándido, 1992).

Muchos investigadores han atribuido esas diferencias sexuales en la respuesta analgésica a la aplicación de opioides exógenos a los niveles de hormonas gonadales, encontrándose que el estrógeno modula la expresión de la analgesia con morfina en animales, (Kest, 2000), Las ratas intactas

son mas sensibles al afecto analgésico de la morfina en el diestro temprano (Banarjee, 1983) y en el proestro (Banarjee, 1983; Berglund, 1988) después de la administración sistémica la magnitud de la analgesia por la morfina es mayor durante el proestro y el estro después de la administración directa en el CNS (Kepler, 1991) de cualquier forma, en ratones la sensibilidad a opioides no varia a través del ciclo estral.

En humanos las diferencias sexuales en la respuesta analgésica a la aplicación de opioides exógenos ha sido poco estudiada y es pobremente entendida. En los estudios con pacientes el sexo como variable es considerado para comparación pero no como el foco de la investigación, resultando en controles inadecuados confundiendo con otras variables como el peso, edad y efecto placebo.

Esto es importante porque los opioides endógenos están involucrados en el mecanismo del reforzamiento positivo del alcohol a través de las beta-endorfinas y su acción, también ejerce efecto analgésico a través de los receptores a opioides [ $\mu$ ], [ $\delta$ ], y [ $\kappa$ ], cada uno con único y específico rol en la farmacocinética para el control del dolor. Se conoce que la ingestión de alcohol produce liberación de opioides endógenos, y el uso de un antagonista opioide disminuye el consumo del alcohol porque lo hace menos reforzante al bloquear los receptores. También el uso de antagonista opioides está indicado durante los procedimientos anestésicos para revertir los efectos de los opioides exógenos.

Aunque se conoce que existen diferencias de género en cuanto a la respuesta a los opioides endógenos o exógenos y que los resultados de esto pocos estudios son controversiales, no se han efectuado estudios del efecto de los antagonistas opioides y considerando las diferencias de género. Intentamos dilucidar si existen diferencias sexuales en la respuesta al uso de un antagonista opioide, durante el tratamiento del síndrome de dependencia al alcohol, y como estas pueden impactar el

tratamiento alterando la adherencia; esto es importante porque una de las razones del abandono temprano del tratamiento son los efectos indeseables de los antagonistas opioides como son náusea, diarrea, vómito, entre otros.

También se ha investigado el uso de antagonistas opioides y terapia psicológicas como: manejo de crisis, terapia de apoyo, terapia cognitivo conductual (Caroll y col., 2001; Heinala y col., 2001; Antón y col., 2001); los resultados coinciden en que cuando se usa psicoterapia (cognitiva conductual o terapia de grupo) además de terapia farmacológica el índice de recaída es menor por lo que es importante tipificar los rasgos de personalidad del paciente dependiente.

Los antagonistas opioides también se han utilizado para tratar otros trastornos relacionados con el sistema opioide como son los trastornos de conducta (Chabane, N., 2000), trastornos alimentarios como la bulimia o anorexia nervosa (Neumeister y col., 1999; Claire y col., 1998; David y col., 1996; Michael y col., 2001; Alger y col., 1991) y para el control de la adicción a la nicotina.

Los efectos secundarios reportados por el uso de la naltrexona parecen estar relacionadas con la severidad de la dependencia y la gravedad del síndrome de abstinencia en las primera etapas del tratamiento y por la desregulación de los mecanismos neuroquímicos involucrados (Weiss y col., 2001). Esto es importante porque determina que un paciente se mantenga en tratamiento por el tiempo necesario; En otros pacientes en general fue bien tolerada y con una adecuada adherencia al tratamiento (Feeney y col., 2001) disminuyendo la conducta apetitiva, consumatoria y recaídas, resultando en una adecuada rehabilitación.

## DIFERENCIAS SEXUALES.

Cuando hablamos de sexo, estamos catalogando las diferencias biológicas determinadas por los cromosomas y cuando nos referimos a género, representa la totalidad de la persona o la perspectiva social que se tiene de ella misma.

En la literatura consistentemente se han reportado diferencias de sexuales en el SNC implicando, concentración, síntesis y secreción de neurotransmisores así como en el número de receptores disponibles en cada estructura neuroanatómica, todo esto dependiente de los niveles hormonales circulantes.

A nivel periférico, en general una mejor habilidad de la mujer para metabolizar el alcohol resulta en menores concentraciones de etanol en sangre y esto usualmente sirve como una explicación a las diferencias de género en el consumo del alcohol en humanos, algo similar sucede en ratas, (Mezey y col., 1992; 1998) y en monos (Juárez, y col., 1993).

Las diferencias de sexuales también se ven reflejadas en la preferencia por alcohol, las ratas hembras presentaron una marcada preferencia hacia al alcohol en presencia de otro líquido (Almeida y col., 1998).

Las mujeres son más vulnerables al daño producido por el alcohol, desarrollando cirrosis y lesión neurológica por el abuso en etapas más tempranas, con las mismas dosis y tiempo de ingestión (Norton y col., 1987), aunque estos efectos pueden ocurrir con cantidades moderadas de este tóxico (Harper y col., 1990), esto se debe a las diferencias de sexuales en el metabolismo del alcohol. Las hembras tienen una mayor actividad de la alcohol deshidrogenasa y por lo tanto, el metabolismo de primer paso es más rápido, produciendo una concentración de acetaldehído, que permanece más tiempo en el organismo, causando mayor daño hepático en hembras, entonces el daño no es producido por el alcohol *persé* este se da por la presencia de acetaldehído en el organismo.

En ratas macho la tasa metabólica del alcohol parece estar limitada por la actividad de la alcohol deshidrogenasa y modulada por la testosterona (Rachamin y col., 1980).

El sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) juega un papel importante en los cambios de eliminación del etanol. Se ha observado que después de la castración y la administración de dihidrotestosterona esta actividad queda alterada (Mezey y col., 1982; 1992; 1998). Se ha descrito también que la castración tiene efectos sobre la actividad de las enzimas que metabolizan el alcohol y podría ser impedida con la administración de testosterona; comprobando esto la naturaleza dependiente del sexo y el efecto que tienen las hormonas en el sistema de oxidación microsomal y de la alcohol deshidrogenasa (Tesachke y col., 1982; Messiha, 1983), aumentándose con la castración la actividad de la alcohol deshidrogenasa en el hígado y la tasa de eliminación del alcohol.

En modelos animales para el estudio del alcoholismo y los índices de preferencia al alcohol, en los consumos voluntario y forzado encontramos que existen diferencias significativas en los consumos entre ratas y que estas diferencias son dependientes de la naturaleza de los esquemas de ingestión (Juárez, y col., 1999); Los roedores hembras consumen más alcohol y responden de forma diferente comparadas con machos de sus mismas características (Middaugh, y col., 1992). Las diferencias encontradas pueden estar basadas en una compleja interacción de factores sociales, genéticos, hormonales, neurobiológicos y del entorno (Mezey y col., 1982; 1992) y también ser dependiente de los niveles séricos de hormonas gonadales.

Estas diferencias sexuales tienen impacto sobre la conducta, es por esto necesario considerar el sexo cuando se prescribe un medicamento, porque cada órgano en el cuerpo responde de forma diferente en base al sexo del individuo (Gesensway, 2001).

Cuando se investigan otras áreas de salud-enfermedad se ha reportado que más mujeres que hombres desarrollan enfermedades autoinmunes y los

hombre sufren de ataques cardiacos a edades más tempranas que las mujeres (Gesensway, 2001). Existe controversia en cuanto a la responsabilidad de los niveles hormonales en estas patologías, atribuyéndosele estas diferencias a los cromosomas, pero se considera que midiendo los niveles hormonales en la sangre estos nos dirán hacia donde esperaríamos una respuesta terapéutica de un fármaco cuando estamos tratando estos padecimientos.

Se han reportado diferencias de género y edad en el número de receptores a opioides, se ha encontrado un incremento de receptores  $\mu$  con la edad en áreas neocorticales y en el putámen (Zubieta, 1999), también se ha reportado mayor número de receptores a opioides en mujeres al compararlas con hombres, en áreas corticales y subcorticales, declinando en la postmenopausia (Zubieta, 1999) por lo que es importante al evaluar el impacto que puede tener la adicción sobre el sistema opioide considerar el estado hormonal del individuo.

Las diferencias de sexuales es un tópico que se ha abordado poco en el tratamiento de las enfermedades, aunque se sabe que el sexo del paciente tiene impacto en la conducta y en el resultado final del tratamiento.

Con lo que respecta a la adicción al alcohol y el tratamiento con antagonistas opioides, no existen estudios donde se haya considerado el sexo como una variable que pudiera tener importancia en los resultados del tratamiento.

### **CRAVING**

El Craving es un término utilizado en la literatura científica, que se expresa como un intenso deseo de tomar alcohol o droga, sobretodo cuando es ingerido de forma habitual; tiende a desaparecer meses o años después que se ha suprimido la ingestión; siempre es mayor el tiempo del craving que el síndrome de abstinencia, también el craving puede manifestarse durante el uso continuo de la droga y jugar un rol importante en la dinámica



del consumo diario. Cuando nos referimos al consumo de alcohol, se ha reportado que es un factor precipitante de recaídas, la necesidad compulsiva de ingerirlo.

Los síntomas del craving durante el uso del alcohol y los reportados de largo plazo son muy semejantes, es como una necesidad imperiosa de obtener el fármaco que se ha consumido por largo tiempo (Sauza, 2000).

Cuando se han tratado de dilucidar cual es el mecanismo que involucrado para que el individuo manifieste esta sintomatología, se analizan los correlativos anatómicos cerebrales que se activan, existiendo una diferencia cuando se ha recibido tratamiento farmacológico y cuando no; proponiendo que antes del tratamiento las estructuras vinculadas mayoritariamente son regiones límbicas subcorticales, núcleos de la amígdala derecha, áreas hipocámpales y cerebelo; después que se ha dado tratamiento farmacológico con antagonista opiodes, el área de mayor actividad fue el surco temporal; mientras que áreas subcorticales o cerebelares que participaban antes no fueron tan importantes, presentándose estos cambios de actividad solo en estas estructura cerebrales, (Schneider y col., 2001).

### **MARCADORES BIOLÓGICOS**

Con la esperanza de un mejor control de la cantidad de alcohol que consume un individuo y la evaluación del daño causado en el organismo se han tomado en cuenta múltiples marcadores que van desde el autoreporte del paciente, que es de los menos confiables, aspartato aminotransferasa, carbohidratos deficiente de transferrina, hasta los más utilizados en investigación como la gammaglutamiltranspeptidasa (>30 U. (GGT). Esta prueba es una de las más confiable para detectar alcoholismo. Por lo menos el 70 % de los sujetos con elevación de la GGT bebe de manera abundante y persistente. El volumen corpuscular medio (VCM) puede estar elevado en sujetos que beben de forma abundante a causa de deficiencias de algunas vitaminas B, así como por los efectos tóxicos del alcohol sobre la eritropoyesis. Aunque el VCM se utiliza para ayudar a identificar a los

bebedores que consumen alcohol en abundancia, es un mal método para controlar la abstinencia debido a la larga vida media de los hematíes. Las pruebas de función hepática (p. Ej., la transaminasa glutamicooxalacética [SGOT] y las fosfatasas alcalinas) pueden revelar lesión hepática a consecuencia del consumo abundante de alcohol. Se puede observar elevaciones de los lípidos en la sangre (p. ej., triglicéridos y colesterol) como consecuencia de la disminución de la glucogénesis asociada al consumo abundante de alcohol, niveles altos de ácidos grasos en la sangre contribuyen también al desarrollo de hígado graso, además elevación en el ácido úrico puede aparecer en grandes consumidores de alcohol.

La prueba de mayor confiabilidad para medir el consumo de alcohol, es la concentración de alcohol en la sangre, que puede usarse para estimar la tolerancia al alcohol. Se considera que un sujeto con una concentración de etanol de 100 mg/dl que no muestra signos de intoxicación ha adquirido un cierto grado de tolerancia al alcohol. Cuando la concentración de etanol alcanza los 200 mg/dl muchos sujetos sin tolerancia presentan una intoxicación grave.

### **RASGOS DE PERSONALIDAD Y ALCOHOL**

En cuanto al aspecto social, se han efectuado investigaciones en otros países, de las características de personalidad de sujetos con dependencia al alcohol; encontrándose que el concepto de personalidad en investigaciones de adicciones tradicionalmente ha sido objeto de controversias, no se ha llegado a acuerdos en diagnosticar una personalidad pre-adictiva; sugiriendo algunos autores homogeneidad en la población usuaria. Recientes estudios clínicos indican rasgos de personalidad desadaptada en sujetos admitidos para el tratamiento de abuso de sustancias. (Verheul y col., 2000). Aunque en México existen pocos estudios al respecto, se ha vinculado el uso de sustancias adictivas con una personalidad premórbida con rasgos característicos de depresión y ansiedad, lo cual se ha usado como un parámetro para el tratamiento farmacológico, con antidepresivos en etapas

tempranas del tratamiento para la adicción, (Kolodziej y col., 2000); También se ha vinculado este padecimiento a sujetos diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin tratamiento, (Vergel y col., 2000). Otros autores relacionan características de personalidad premórbida con el trastorno obsesivo compulsivo y que un porcentaje del 11.4% cumplen con los criterios del DSM-IV para esta patología que es un rango 4 veces mayor que el esperado para la población en general (Freidman y col., 2000).

En los esfuerzos por estandarizar criterios acerca de la personalidad premórbida (Morey, Skinner, 1986), de un individuo que enfrenta un problema de adicción se ha tratado de heterogeneizar los rasgos característicos, en esta búsqueda se han investigado áreas como la genética (Froehlich, y col., 1990), personalidad, psicopatología (Woody y col., 1985) y factores psicosociales (Hesselbrock, 1986), encontrándose varios modelos de abordaje (McLellan y McKay, 1998; Wanberg y Horn, 1983), algunos intentan abarcar todos; otros abordan el problema desde un solo enfoque como sería la historia familiar (Alterman y col., 1991; Roehrich y Gold, 1988), patología de la niñez (Alterman y Tarter, 1986) características de personalidad predisponentes (Ball y Rounsaville, 1994), edad de inicio (Schuckit, y Smith, 1990), patología comórbida. (Dansky y col., 1994), patrones de uso del alcohol, severidad, tiempo de ingestión, etc. De cualquier manera, hay evidencias clínicas de que algunos abordajes en estos modelos no han sido confiables (Babor y col., 1992). Por otra parte el problema es complejo y los modelos que combinan marcadores tanto biológicos como pruebas de personalidad además del autoreporte, son más validos y confiables (Babor y col., 1992; Ball y col., 1995; 1997; 1994; Feingold, 1996; Litt, y col., 1992; Morey, 1984; Read y col., 1990). El análisis multidimensional de pacientes que abusan del alcohol ha mostrado frecuentemente dos subtipos: que se distinguen por: la severidad de la sustancia de abuso y un desorden de personalidad antisocial, esto ha dado

la posibilidad de planear el tratamiento y evaluar los factores de riesgo de recaídas, en pacientes alcohólicos, (Babor col., 1992; Litt y col., 1992).

Tarter (1982) encontró que los sujetos con alcoholismo primario referían una historia de prevalencia de disfunción cerebral mínima y que funcionaban peor en las pruebas psicológicas.

Se desconocen los mecanismos que median en los factores de riesgo como una historia familiar positiva de alcoholismo, el sexo o la hiperactividad en la infancia. El 60-70% de los alcohólicos y el 70-90% de las personas que abusan de sustancias presentan además un trastorno de la personalidad, por lo que otro enfoque para explicar el uso de sustancias adictivas son las características de personalidad que prevalecen junto con la adicción, y se ha propuesto de acuerdo al diagnóstico de CIE-10 que el desorden de personalidad más comúnmente vinculado con la adicción fue la personalidad inestable, de tipo impulsivo.

El perfil característico por una actitud irresponsable, de baja tolerancia ante la frustración, tendencia a relacionarse de forma problemática con otros, todas estas conductas características de un desorden de personalidad. (San Narciso y col., 1998). Las pruebas de personalidad son útiles en la predicción de la adherencia al tratamiento, el índice de recaídas, el mantenimiento en el programa y su estabilidad; aunque se sabe que existe controversia respecto a los reportes del tipo de personalidad de los pacientes adictos, pues autores reportan que no existe una asociación específica de las adicciones con los desordenes de personalidad específicamente (Arias, 1997).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En algún momento de la vida todos los individuos tienen alguna experiencia con el alcohol y un número importante (60 % de varones y 30 % de mujeres) han tenido uno o más acontecimientos adversos relacionados con consumo excesivo. Cuando se usan animales de laboratorio, se ha encontrado que la cantidad de alcohol ingerida por las hembras, es muy semejante a la consumida por los machos; pero el daño producido por el consumo de alcohol, es mayor en hembras, debido al metabolismo de etanol y como consecuencia de la actividad hormonal.

Por otro lado, la ingestión de alcohol estimula la secreción de opioides endógenos en el circuito de reforzamiento del sistema mesolímbico; además está descrito en la literatura, que las hormonas sexuales en el SNC funcionan como neurotransmisores o neuromoduladores, afectando la disponibilidad de los receptores en estructuras como hipotálamo y amígdala en animales y humanos.

Se han reportado diferencias de género en la respuesta analgésica durante un proceso anestésico, cuando se administran opioides exógenos (Kest y col., 2000); Encontrándose que el género y el estado hormonal son factores coadyuvantes en la potenciación de los opioides, modificando su efecto de forma notoria; en roedores (Kest y col., 2000) y en humanos (Unruh, 1996). Esto confirma que las diferencias sexuales es un factor importante a considerar cuando se aplican opioides exógenos como fármaco para bloquear el dolor y puede ser resultado de la interacción regional del estradiol y los péptidos opioides.

Partiendo de la base de que el sistema opioide está íntimamente relacionado con la acción reforzante del alcohol, el tratamiento con antagonistas opioides es el más prometedor para esta adicción, (Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001). No obstante la mayoría de las investigaciones se han hecho en el sexo masculino tanto en humanos como en animales en una proporción del 9-1, ya que se considera que existe un mejor control hormonal, además existe rechazo y

prejuicios por parte de la persona que depende de un tóxico como el alcohol, por lo que es más difícil, que las mujeres soliciten y acepten ayuda. Por otra parte existen controversias en cuanto a la efectividad de los antagonistas opioides, pues se ha reportado que su eficacia es incierta (Cristal y col., 2001); otros autores señalan excelentes resultados, reduciendo el consumo de alcohol en ratas (Juárez y col. 2001), monos, (Shelton y col., 2001) y en humanos (Fuller y col., 2001; Kanzler y col., 2001; Shape y col., 2001).

En síntesis se conoce que la utilización de antagonistas opioides para el tratamiento del alcoholismo está ampliamente difundida, y que las diferencias de género dependientes de la acción de las hormonas son evidentes en cuanto a: el consumo y metabolismo del etanol; la síntesis de opioides y sus receptores en el SNC, en estructuras específicas vinculadas al sistema de reforzamiento y al efecto analgésico de la aplicación de opioides exógenos durante los procedimientos anestésicos. Además el factor social y cultural, se sabe, afecta diferencialmente a hombre y mujeres, por lo tanto modifican la respuesta al tratamiento.

Con base en los datos anteriores consideramos importante investigar las diferencias sexuales en el tratamiento con antagonistas opioides, ya que podría marcar una pauta diferencial a seguir para lograr un mayor índice de abstinencia y adherencia al tratamiento, Se ha observado que un gran número de pacientes que presentan recaídas se debe principalmente a que reportan efectos secundarios indeseables, además de la necesidad imperiosa de consumir alcohol, por lo que abandonan el tratamiento farmacológico. De esta manera la pregunta que nos hacemos es, ¿Existen diferencias sexuales que alteren la respuesta al tratamiento con antagonistas opioides en relación a la tolerancia al medicamento, los efectos secundarios indeseables, la adherencia al tratamiento, el consumo y la búsqueda compulsiva del alcohol?

## **OBJETIVOS**

Objetivo general: Conocer las diferencias sexuales en el tratamiento con antagonistas opioides en una población adicta al alcohol.

Objetivos específicos:

Conocer las diferencias sexuales, en el índice de abstinencia al alcohol durante y después del tratamiento con un antagonista opioide, en sujetos con síndrome de dependencia al alcohol, tomando como línea base el propio consumo del paciente.

Conocer las diferencias sexuales en la búsqueda compulsiva de alcohol durante y después del tratamiento con un antagonista opioide, en pacientes con dependencia al alcohol.

Conocer las diferencias sexuales en cuanto a la adherencia al tratamiento con una antagonista opioides en la dependencia al alcohol.

Conocer los efectos secundarios indeseables en cada sexo, con el uso de un antagonista opioide.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes durante el tratamiento con naltrexona aumentarán su abstinencia disminuyendo el consumo de alcohol, tomando como indicador el propio consumo del paciente, independientemente del sexo.

Los paciente tratados con naltrexona disminuirán la búsqueda compulsiva del etanol, independientemente del género.

Los pacientes tratados con antagonistas opioides presentarán diferencias en la adherencia al tratamiento dependientes del género del individuo, las mujeres presentaran mayor adherencia.

La manifestación de síntomas colaterales indeseable al tratamiento será diferente en cada sexo, acentuándose en sujetos del sexo femenino.

## **VARIABLES**

### **INDEPENDIENTES**

Aplicación de naltrexona vía oral en dosis de 50mg/día, por 12 semanas.

Sexo.

### **DEPENDIENTES**

Índice de consumo de alcohol registro semanal en número de copas/día.

Manifestaciones de síntomas a consecuencia del uso de un antagonista opioide (náusea, vómito, diarrea, etc.).

Necesidad compulsiva de consumir alcohol.

Adherencia al tratamiento.

Número de recaídas (consumo de más de cuatro copas por sesión).



## **MATERIAL Y METODO**

### **MATERIAL.**

Naltrexona cápsulas en dosis de 50 Mg. (Revia, laboratorios Armstrong)  
Exámenes de laboratorio (pruebas hepáticas funcionales incluyendo GGT).  
Cuestionario de DSM-IV (anexo 1)  
Ficha de consentimiento informado (anexo 2).  
Ficha de datos generales (anexo 3)  
Escala psiquiátrica breve (anexo 4).  
Escala para evaluar la necesidad compulsiva de alcohol (craving) (anexo 5).  
Escala para evaluar síntomas y consumos (anexo 6).

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Se seleccionaron 30 pacientes; 15 hombres y 15 mujeres que cumplieron con los criterios del DSM-IV para síndrome de dependencia al alcohol.

Alcohólicos puros.

Sin daño en el funcionamiento hepático al iniciar el tratamiento.

En el momento del inicio de la investigación no estuvieron en tratamiento para otro tipo de enfermedades (psiquiátricas o somáticas).

Que nunca hubieran tomado antagonistas opioides.

Después del tiempo de desintoxicación, no fueron manejados con otro tipo de psicofármacos.

Además, que después de la información, donde se les explicaban los riesgos, aceptaron participar en la investigación.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyó de la investigación a los pacientes que abandonaron el tratamiento de forma voluntaria o por alguna enfermedad agregada.

Los pacientes que no cumplieron con los requisitos de entregar los reportes o no asistieron a dos sesiones seguidas.

## METODO

Se aplicó a todos los sujetos ficha de datos generales.

Escala psiquiátrica breve, descartándose a todos los sujetos que presentaron puntajes sospechosos de otras patologías psiquiátricas.

Se confirmó el diagnóstico de envío, de síndrome de dependencia al alcohol de acuerdo a los criterios del DSM-IV.

Se le informó del objetivo de la investigación, cuando aceptaron los términos en que se efectuaría, se elaboró carta compromiso, firmando el investigador, dos testigos y el paciente.

Se aplicó a todos los sujetos el cuestionario de síntomas.

Se efectuaron pruebas hepáticas funcionales (evaluando gammaglutamiltranspeptidasa).

Se aplicaron a todos los sujetos (n=30) escala para compulsividad.

Se separaron dos grupos, femenino (n=15) y masculino (n=15) a todos se les dio naltrexona 50 Mg. por día.

A los individuos del sexo femenino se les efectuó un registro de los ciclos menstruales

Se registró de consumo de alcohol.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento de los datos se efectuó con el paquete de pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas Estadis versión 1.2.1; utilizándose diferentes estadísticos de acuerdo a la hipótesis y variables involucradas, un valor de  $p < 0.05$ , fue considerado estadísticamente significativo. La prueba de Tukey fue usada para comparar pares de medias cuando se encontraron resultados significativos, en el efecto principal de un factor o la interacción.

Se utilizó *Ji-cuadrada* para la comparación de dos variables dicotómicas del tipo de presencia/ausencia. Por ejemplo la comparación presencia o ausencia de síntomas; se incluye la tabla de comparación de totales y porcentajes.

Se utilizó análisis de varianza de un factor para grupos independientes cuando analizamos la escala BPRS y bilirrubinas, y de dos factores cuando analizamos los datos de consumo de alcohol y craving.

### SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se entrevistaron 185 persona de los cuales 123 aceptaron participar en la investigación, de estos solo quedaron 77 que reunieron los criterios e iniciaron el tratamiento, el resto (46) no reunieron los criterios de inclusión, (cuadro 1). De esos 77 que iniciaron, abandonaron el proceso 47, que durante la investigación dejaron de acudir o cumplir con los registros, se describen a continuación las características de la muestra (cuadro 2).

Mujeres/hombres	BPRS		DSM-IV		Bilirrubinas totales > 1100		Total %	
	Hombres	15	40%	17	44%	6	16%	38
Mujeres	2	26%	3	37%	3	37%	8	100%
Totales y %	17	37%	20	43%	9	20%	46	100%

Cuadro 1.- Características y porcentajes de los sujetos que no reunieron los criterios de inclusión

	Mujeres	%	Hombres	%	Totales.
Aceptaron	43	34%	80	65%	123
Reunieron criterios	35	45%	42	54%	77
Abandonaron	20	42%	27	57%	47
terminaron	15	50%	15	50%	30

Cuadro 2.- Características de los sujetos que iniciaron, abandonaron y terminaron el tratamiento.

### PROCEDIMIENTO:

De esos 30 sujetos que se seleccionaron (15 femeninos y 15 masculinos) diagnosticados de acuerdo a los criterios del DSM-IV (anexo 1) con síndrome de dependencia al alcohol, se programaron 24 sesiones en los 6 meses siguientes; durante las dos primeras semanas se trabajaron con dos sesiones cada 7 días; a partir de la quinta sesión se citó una vez por semana hasta la semana 17, administrándose el medicamento hasta completar 12 semanas y continuamos con una cita semanal hasta la semana 17; luego se citó a los pacientes un mes más cada semana, 2

veces cada 15 días y por último a las tres semanas, haciendo un total del tratamiento farmacológico de 12 semanas y 12 semanas de seguimiento (cuadros 3 y 4).

#### Tratamiento Farmacológico

semana	1		2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
sesiones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
actividad	LB	M	R	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR
	EX													EX
LB línea base    EX exámenes    M dotación de medicamento    R registros síntomas y craving														

Cuadro 3

#### Postratamiento

semana	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
sesiones	15	16	17	18	19		20		21			22
actividad	R	R	R	R	R	R	R		R			R
Registro de síntomas y craving.												

Cuadro 4

En la **primera sesión** se explicó el objetivo de la investigación, alcances y limitaciones, procedimos a firmar el consentimiento informado (anexo 2) y a solicitar exámenes de laboratorio, pruebas hepáticas funcionales incluyendo gammaglutamiltranspeptidasa, para evaluar si existe daño hepático, después de confirmarse que el funcionamiento hepático es adecuado y que el paciente a pesar del consumo de alcohol no presenta alteraciones funcionales entonces en la **segunda sesión**, elaboramos la historia clínica que incluye la ficha de datos generales (anexo 3), escala psiquiátrica breve (anexo 4), esta con el objeto de eliminar la posibilidad de trastornos psiquiátricos agregados; se tomó la línea base de los marcadores como son: registro compulsión por la bebida ( anexo 5), síntomas indeseables como náusea, vomito, etc, y cantidad de consumos habituales, cuando menos la última semana (anexo 6).

En la **tercera sesión** se procedió a explicar detalladamente a cada paciente la forma de registrar los datos:

Necesidad de consumir alcohol (craving).en una intensidad de 1 a 10, siendo 10 la mayor.

Síntomas indeseables (dolor de cabeza, náusea vómito, si hay otros especificar cuales e intensidad) en un rango de: (1) leve, (2) moderado y (3) intenso.

Registro diario de consumo de bebidas, cantidad y tipo (alcohol, cerveza, tequila, etc).

Se inició con la toma del medicamento, en dosis de 50 Mg. cada 24 horas, y se programó una sesión semanal en la que se recogieron cada uno de los registros y se administraron medicamentos.

Los casos en los que los pacientes abandonaron el tratamiento se les efectuó seguimiento para comprobar que estaban bien y no querían seguir en la investigación.

A partir de la **cuarta sesión** hasta la doceava, se efectuó una entrevista semanal, siguiendo con los lineamientos antes señalados; dotar del medicamento, las hojas de registro, recoger las hojas de la semana y brindar apoyo psicológico al paciente por medio de terapia de apoyo.

En la semana 12, al terminar el medicamento se procedió al examen de sangre para registrar valores de GGT, y se programó una sesión semanal por cuatro semanas más hasta la sesión número 19 (cuadro 5).

Después se citaron en la semana 21 y 24 hasta completar 6 meses, que sería el tiempo total de la investigación (cuadro 5).

Cuadro 5.-RUTA DE TRATAMIENTO.

SEMANTAS	SESIONES	ACTIVIDAD	ANEXOS	
Pretratamiento	Primera : (dos sesiones semanales)	primera	Diagnostico DSM-IV y CIE-10 Consentimiento, registro de datos, Pruebas hepáticas, GGT	Anexo 1 Anexo 2
		segunda	Historia clínica Escala psiquiátrica Registros LB. Administrar medicamentos	Anexo 3 Anexo 4 Anexos 5 y 6
Tratamiento farmacológico	Segunda: (dos sesiones semanales)	tercera	Explicación de registro de datos. (craving, síntomas y consumos.	Anexo 5 Anexo 6
		cuarta	Administrar medicamento e iniciar registros.	Anexo 5 Anexo 6
	Tercera : (una sesión semanal)	Quinta	Recoger registros y dar medicamentos	Anexo 5 Anexo 6
	Cuarta a doce	6 a 14	Recoger registros y dar medicamentos, exámenes, GGT.	Anexo 5 Anexo 6
Postratamiento	13 a 17	15 a 19	Recoger registros y exámenes	Anexo 5 Anexo 6
	19, 21 y 24	20,21 y 22	Recoger registros	Anexo 5 Anexo 6

## RESULTADOS

### ADHERENCIA TERAPEUTICA

Un factor importante a comparar durante el tratamiento fue la adherencia terapéutica de los sujetos durante todo el proceso de la investigación; definiendo ésta como la permanencia y cumplimiento del tratamiento; esto es importante porque gran parte del éxito de un tratamiento está determinado por la permanencia y seguimiento de las indicaciones. Otro aspecto a analizar de este mismo tópico es, comparar las diferencias sexuales en cuanto al seguimiento de las indicaciones, (cuadro 8 y 9), efectuamos un análisis de los porcentajes por género de los sujetos que iniciaron, abandonaron y terminaron el tratamiento; Encontramos que existen diferencias significativas al comparar a los sujetos que iniciaron y terminaron el tratamiento, los hombres tuvieron un índice de deserción mayor al compararlos con las mujeres, (cuadro 6 y 7), en ambos sexos la incidencia de deserción fue mayor al principio del tratamiento paulatinamente, disminuyendo paulatinamente hasta que en las últimas semanas fueron los índices mas bajos.

	Mujeres	%	Hombres	%	Totales.
Aceptaron	43	34%	80	65%	123
Reunieron criterios	35	45%	42	54%	77
Abandonaron	20	42%	27	57%	47
terminaron	15	50%	15	50%	30

Cuadro 6.- Características de los sujetos que iniciaron, abandonaron y terminaron el tratamiento.

Adherencia terapéutica (No. de sujetos que fueron abandonando el tratamiento farmacológico)														
MUJERES														
SEMANAS	inicio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	total
frecuencia	35	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	20
%	0	11.42	8.5	8.5	5.7	5.7	5.7	5.7	2.8	2.8	0	0	0	57%
frecuencia acumulada	0	4	7	10	12	14	16	18	19	20	0	0	0	20
% acumulado	0	11.4	19.9	28.4	34.1	39.8	45.5	51.2	53.9	57.0	57.0	57.0	57.0	57.0
HOMBRES														
SEMANAS	inicio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	total
frecuencia	42	6	5	3	4	3	2	2	1	1	0	0	0	27
%	0	14.2	11.9	7.14	9.52	7.14	4.76	4.76	2.3	2.3	0	0	0	64%
frecuencia acumulada	0	6	11	14	18	21	23	25	26	27	27	27	27	27
% acumulado	0	14.2	26.1	33.24	42.7	49.9	54.66	59.42	61.72	64	64	64	64	64%

Cuadro 7.- Número de sujetos por semanas que iniciaron, abandonaron y terminaron el tratamiento.

Los análisis y reportes de todos los datos que a continuación se describen se refiere a la muestra antes señalada, 15 hombres y 15 mujeres. Por otra parte al analizar los porcentajes de los datos epidemiológicos de la población, lo hicimos por sexo y encontramos: hombres y mujeres inician el consumo de alcohol entre los 16 y 18 años de edad de forma importante, entre los 18 y 24 años la incidencia fue disminuyendo paulatinamente; el 100% de la población tanto hombres como mujeres tenían antecedentes familiares de alcoholismo; el porcentaje de mujeres que solicita atención es realmente muy bajo, acuden a consulta por otras complicaciones médica, posiblemente relacionadas con la dependencia (depresión), pero no por alcoholismo, tampoco aceptan hospitalizaciones, en cambio los hombres si solicitan atención y se hospitalizan con el diagnostico de síndrome de dependencia al alcohol (cuadro 8 y 9).



DATOS EPIDEMIOLOGICOS						
ESCOLARIDAD	NULA	PRIM	SEC	TECNICA	PREPA	LIC.
	15 %	15 %	20 %	20 %	20 %	10 %
EDAD	20-30	30-40	40-50			
	47%	39%	14%			
ESTADO CIVIL	U. LIBRE	SOLTERO	CASADO			
	17%	19%	64%			
ACT LABORAL	HOGAR	OBRERO	EMPL	COMER	CONST	PROFES
	40%	17%	21%	12%	2%	8%
ANTECED ALC.	SI	NO				
	100%	0%				
HOSPITALIZACIONES	SI	NO				
	0%	100%				
Tto. previo/alcoholismo	SI	NO				
	0%	100%				
EDAD INICIO	< 16	16-18	19-21	22-24		
	27%	50%	23%	0%		

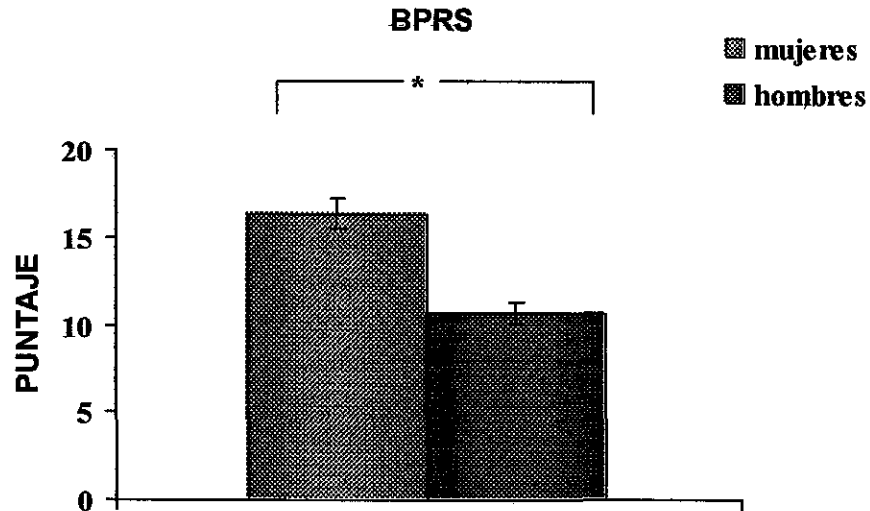
Cuadro 8.- porcentajes de los datos la población femenina n=15

DATOS EPIDEMIOLOGICOS						
ESCOLARIDAD	NULA	PRIM	SEC	TECNICA	PREPA	LIC.
	16%	20%	16%	28%	10%	10%
EDAD	20-30	30-40	40-50			
	65%	27%	8%			
ESTADO CIVIL	U. LIBRE	SOLTERO	CASADO			
	15%	20%	65%			
ACT LABORAL	HOGAR	OBRERO	EMPL	COMER	CONST	PROFES
	0%	20%	29%	31%	4%	16%
ANTECED ALC.	SI	NO				
	100%	0%				
HOSPITALIZACIONES	SI	NO				
	27	73%				
Tto. previo/alcoholismo	SI	NO				
	33	67%				
EDAD INICIO	< 16	16-18	19-21	22-24		
	30%	48%	17%	5%		

Cuadro 9.- Porcentajes de los datos la población masculina n=15

## BPRS

En cuanto a la escala psiquiátrica breve **BPRS** que evalúa la existencia de trastorno psiquiátrico y que los puntajes para calificar si existe patología son de 0-9 que expresa ausencia de trastorno, 10-20 trastorno leve y >20 trastorno grave. Efectuamos un ANDEVA de grupos independientes de un factor comparando hombres contra mujeres. En general encontramos puntajes significativamente mayores en las mujeres al compararla con los hombres [ $F(1,28)=29.63$ ,  $P<0.001$ ] (Fig. 5).



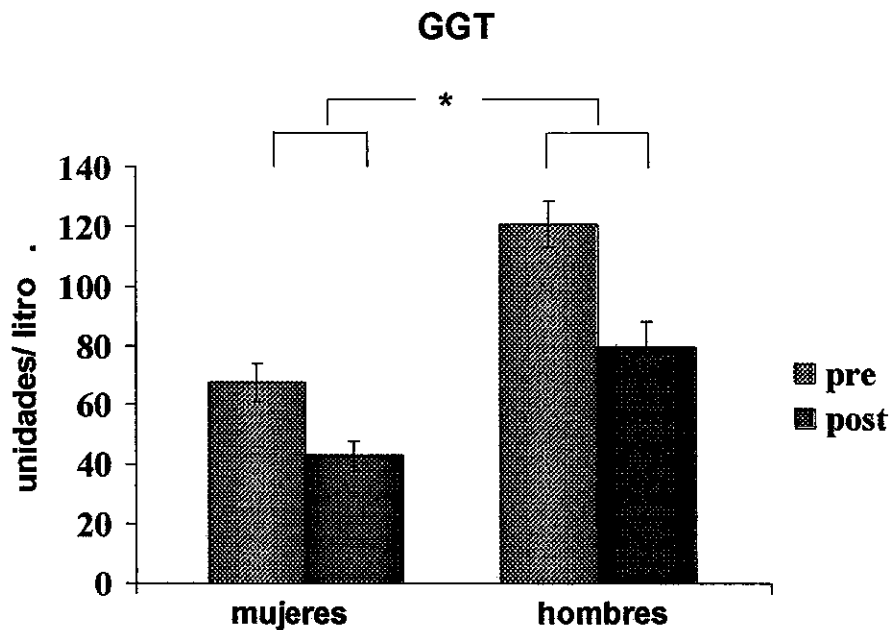
Promedios de los puntajes obtenidos en el BPRS; las mujeres manifiestan puntajes significativamente mayores que los hombres ( $p<0.001$ ).

Fig 5

## GAMA GLUTAMIL TRANSFERASA.

En los valores de GGT efectuamos un análisis de diseño mixto de parcelas divididas, grupos (hombres y mujeres) y condición (pre y postratamiento), encontramos que las mujeres presentan significativamente menores valores de GGT,  $[F(1,28)=22.13, P<0.001]$ ; (fig. 6), al analizar las diferencias pre y postratamiento independientemente del sexo, encontramos que en todos los sujetos los valores de GGT disminuyen de forma significativa  $[F(1,28)=7.80, P<0.001]$  después del tratamiento con naltrexona.

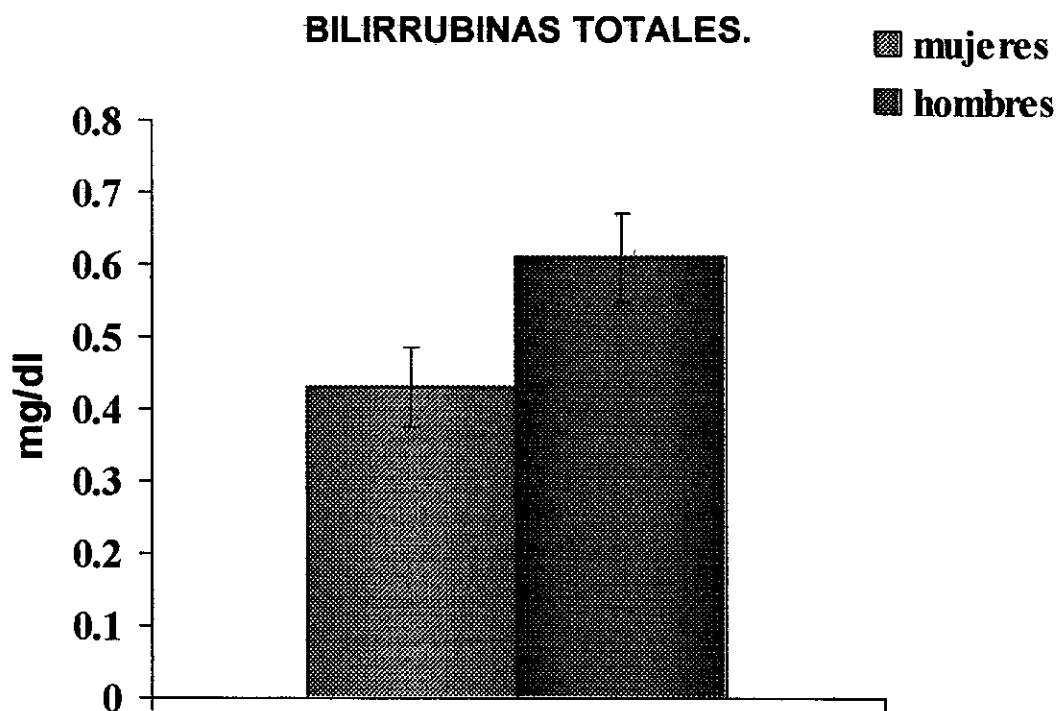
En todos los casos los pacientes mostraron una reducción significativa de los niveles de GGT entre el primer análisis de laboratorio al inicio del tratamiento y tres meses después, cuando terminaron la naltrexona.



Promedio de los niveles de GGT en unidades por litro antes y después del tratamiento con naltrexona, agrupados por sexo. Los hombres presentan significativamente mayores niveles de GGT, independientemente de los tratamiento ( $p<0.05$ ). Al comparar pretratamiento con postratamiento, el pretratamiento fue significativamente mayor que la Ntx, independientemente del sexo. Fig 6

## BILIRRUBINAS TOTALES.

Efectuamos una medición del nivel de bilirrubinas totales para evaluar el funcionamiento hepático, y de estos datos hicimos un ANDEVA de un factor para grupos independientes, encontramos que aunque las mujeres presentan menores valores de bilirrubinas estas diferencias no son significativas. (Fig. 7)



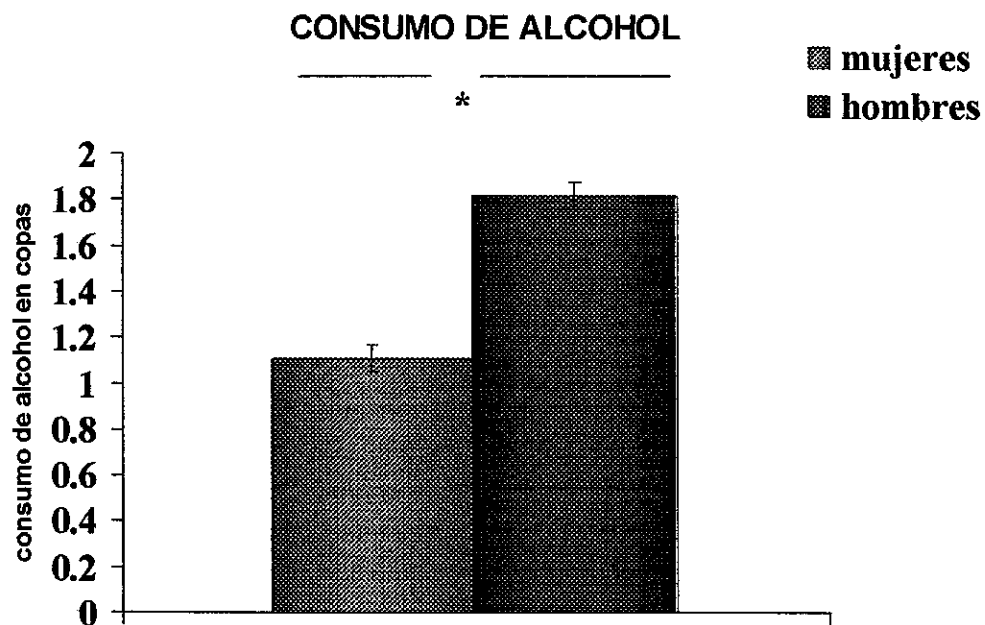
Promedios de bilirrubinas en mg/dl de los sujetos antes del tratamiento farmacológico, los hombres presentan significativamente niveles mayores de bilirrubinas al compararlos con las mujeres ( $p=0.0372$ ).

Fig 7

## CONSUMO DE ALCOHOL.

En cuanto al consumo de alcohol efectuamos un análisis mixto de parcelas divididas de tres factores, sexo, por condición (ntx y postratamiento) por semanas.

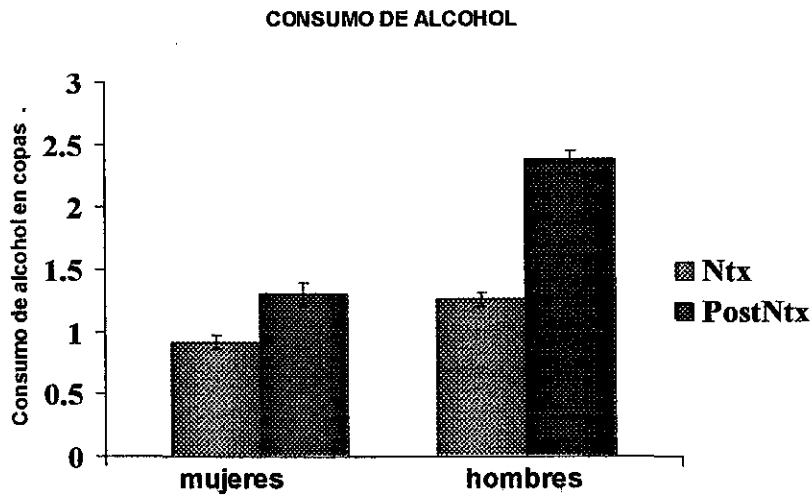
Al analizar las diferencias sexuales, los hombres consumen significativamente más alcohol al compararlos con las mujeres en cualquier fase del tratamiento,  $[F(1,28)=13.14, P<0.0011]$ , (fig 8).



**Promedio del consumo de alcohol en copas de los sujetos por sexo independientemente de la condición, durante las 24 semanas; las mujeres consumieron significativamente menos alcohol, al compararlas con los hombres durante toda la investigación ( $p<0.001$ ).**

**Fig 8**

Al comparar los consumos por sexo y por condición, a pesar de que las diferencias no alcanzan el nivel de significación requerida ( $p=0.07$ ) se observa una tendencia a un mayor consumo en el periodo de postnaltrexona en los hombres, en comparación con las mujeres; (Fig. 9).



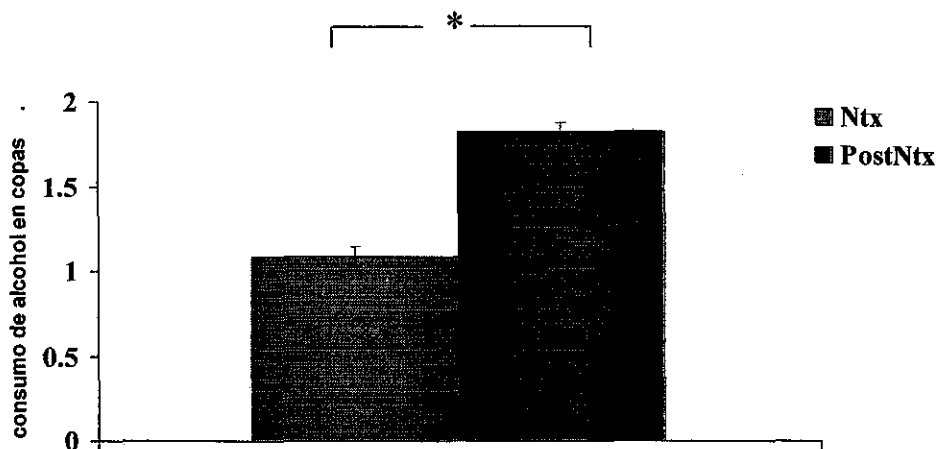
Consumo de alcohol, sexo por condición, a pesar de que las diferencias no alcanzaron el nivel de significación requeridos ( $p=0.07$ ). Se observa una tendencia a un mayor consumo en el periodo PostNtx en los hombres en comparación con las mujeres.

Fig 9

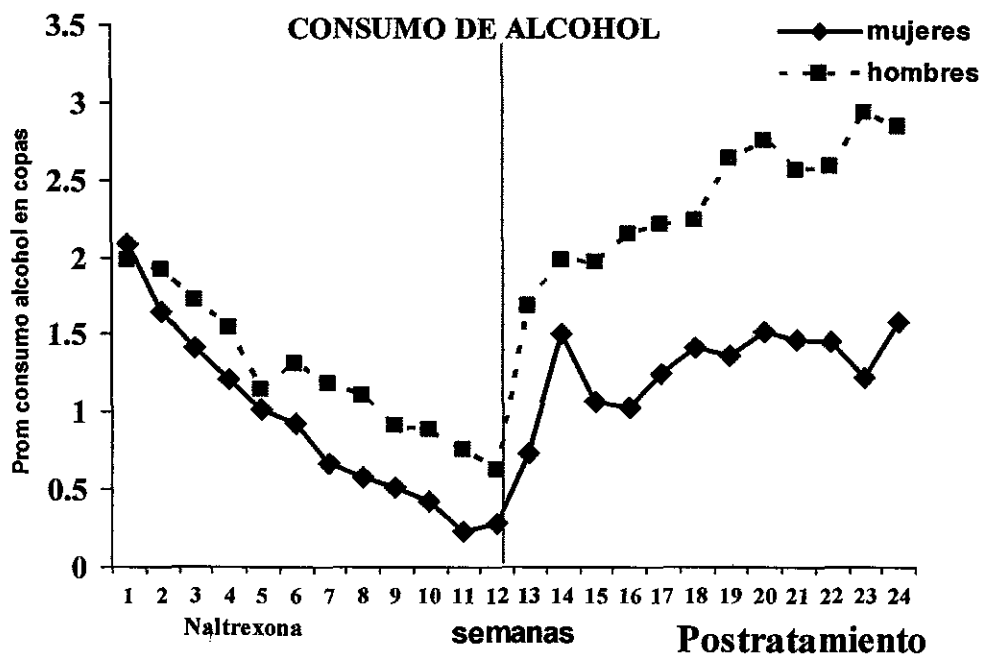
En cuanto a las condiciones, el consumo de alcohol es significativamente mayor en el postratamiento, al compararlo con la etapa de Ntx, independientemente del sexo, [ $F(1,28)=14.00$ ,  $P<0.001$ ] (Fig. 10).

Desde la semana 1 a la 12, en ambos sexos el consumo de alcohol fue disminuyendo paulatinamente, hasta alcanzar el consumo mínimo en la semana número 12, a partir de ese momento se pudo observar un aumento paulatino en el consumo de alcohol, en las 12 semanas posteriores al tratamiento con naltrexona, aunque ese aumento no es significativo, nunca regresa a sus niveles iniciales en ambos sexos. (Fig. 11).

### CONSUMO DE ALCOHOL



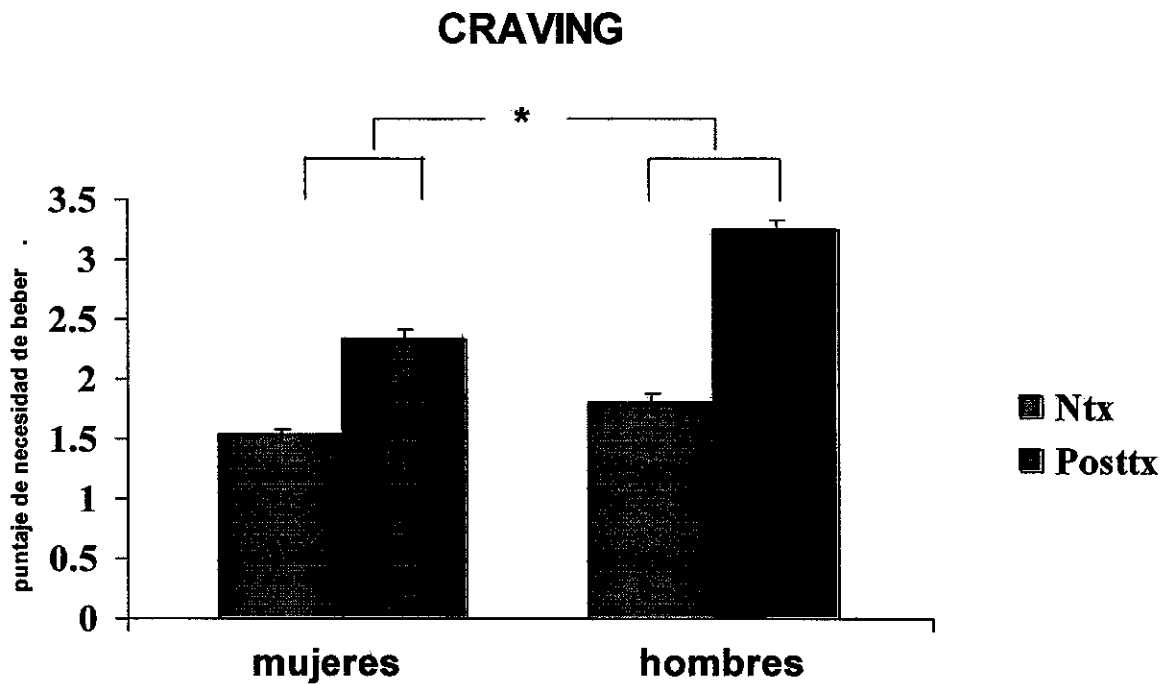
Consumo de alcohol en copas durante las condiciones (Ntx y postratamiento), independientemente del sexo. Todos los sujetos consumieron significativamente menos alcohol durante el tratamiento con Ntx ( $p < 0.001$ ). Fig 10



Promedio de consumo de alcohol durante ntx y postratamiento, por sexo; se puede observar que el consumo de alcohol tiende a decrementarse en la condición de naltrexona y en el postratamiento aumenta paulatinamente en ambos sexos. Fig 11

## CRAVING

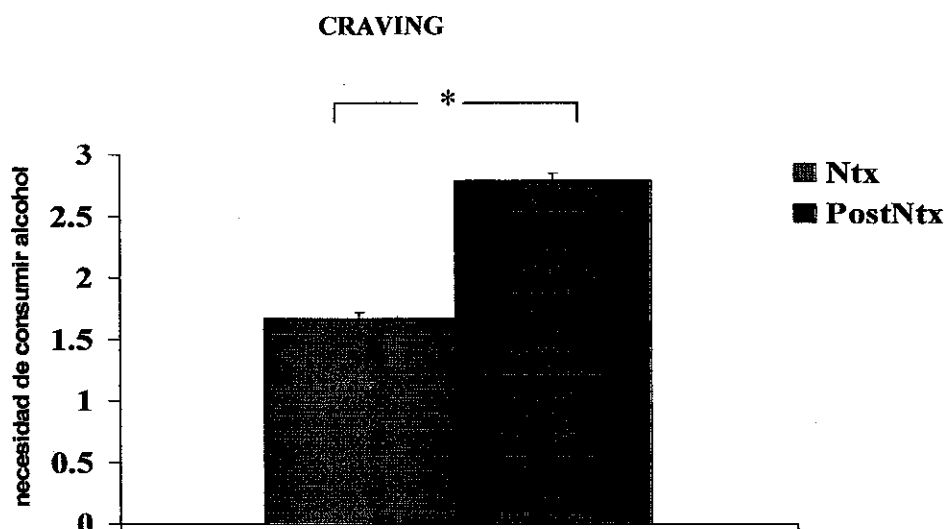
Con respecto al craving efectuamos un análisis mixto de parcelas divididas, agrupándolos por sexo por condición (ntx y postratamiento), las 12 semanas de tratamiento. Cuando analizamos el craving tomando en cuenta sexo por condición, en las 24 semanas de tratamiento, encontramos que el craving aumentó de forma significativa en ambos sexos en la condición de postratamiento, que además existen diferencias entre los sexos [ $F(1,28)=4.75, P<0.0378$ ] (fig 12).



Necesidad compulsiva de consumir alcohol (craving) expresada en una puntuación del 1-10 en hombres y mujeres, el craving aumentó en el postratamiento de forma significativa en ambos sexos, posterior al tratamiento con naltrexona ( $p<0.001$ ). Fig 12



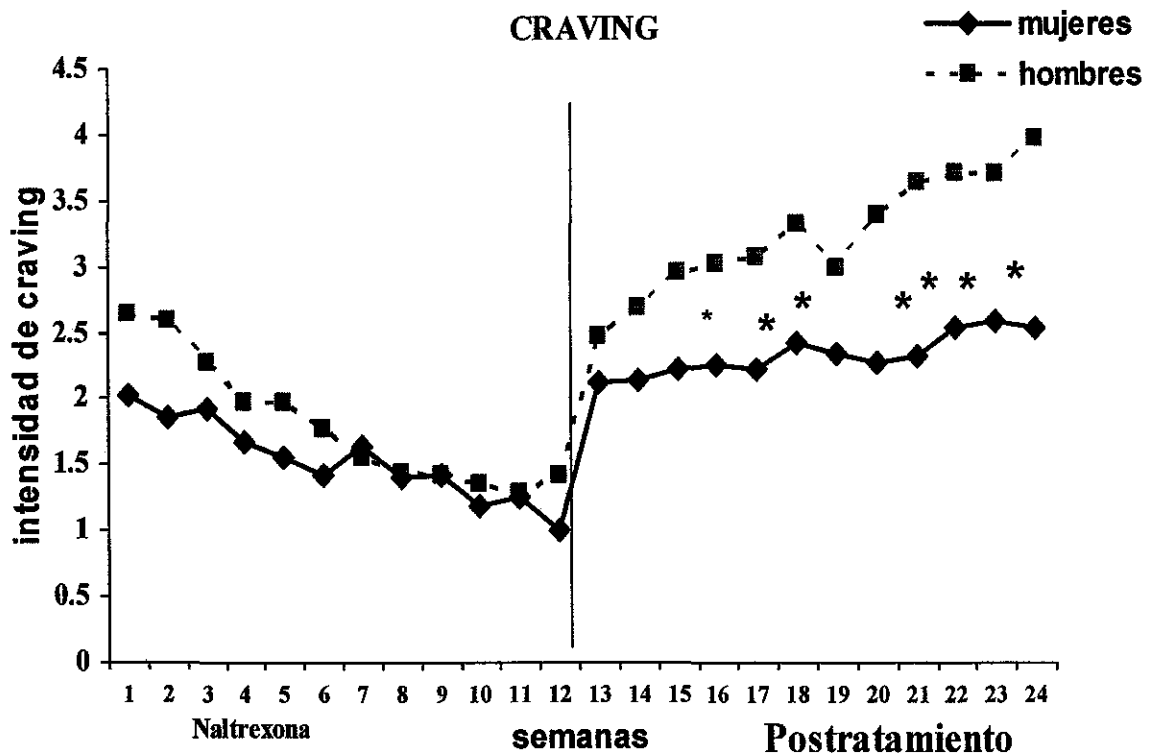
Independientemente del sexo en la condición de postratamiento el craving fue significativamente mayor a la de ingestión de naltrexona [ $F(1,28)=2.72$   $P<0.001$ ] (Fig. 13).



**Necesidad de consumir alcohol (craving) durante los tratamiento (Ntx y postratamiento), independientemente del sexo en las 24 semanas; todos los sujetos expresaron significativamente menos craving durante el tratamiento con Ntx ( $p<0.001$ ). Fig. 13**

Durante la condición de naltrexona y a lo largo de las 24 semanas, poco a poco fue disminuyendo de manera significativa la necesidad de consumir alcohol, y al suspender el antagonista opioide, paulatinamente se fue recuperando el impulso de beber, en el postratamiento [ $F(1,308)=18.40$ ,  $P<0.001$ ] (Fig. 10). Se puede observar durante todo el tiempo de la investigación cuando efectuamos un análisis intragrupos, observamos que ambos sexos decremantan su consumo de forma significativa, los hombres expresan significativamente menos craving en las semanas de la semana 8 a la 12, cuando los comparamos con la semana 1,2 y 3, y las mujeres, solo se encontraron diferencias significativas entre el craving de la semana 3 y la

12, todos en la condición de naltrexona; en el postratamiento los hombres fueron significativamente diferentes la semana 12 con las semanas 3,4,5, y 7, solo en esta condición, de postratamiento y cuando efectuamos un análisis por género hombres contra mujeres, podemos observar diferencias sexuales, en las semanas 5,6,8,9,10 y 11.(Fig. 14).



La grafica representa la intensidad de la necesidad compulsiva de consumir alcohol (craving) de los sujetos, hombres y mujeres, durante las 24 semanas, 12 de Ntx y 12 de postratamiento, se puede observar que el craving tiende a aumentar en ambos grupos, después de suspender el tratamiento farmacológico.

Fig. 14

## **SÍNTOMAS.**

Efectuamos un registro de los síntomas que se presentaron, durante las 12 semanas de tratamiento con naltrexona, comparando el porcentaje de sujetos que presentaron el síntoma, durante todo el tiempo de la investigación en cada sexo,

para el análisis de la intensidad del síntoma se registraron como parámetros, 1 para leve, 2 para moderado y 3 severo, definiéndose el *puntaje* como la suma del número de veces que presentaron el síntoma en una semana todos los sujetos, se definió intensidad del síntoma como el puntaje dividido entre el total de los sujetos que lo presentaron; es importante hacer notar que en general la sintomatología relacionada con el uso de antagonistas opioides presentó una mayor frecuencia en el grupo de mujeres y en todos los casos fueron disminuyendo durante todo el tratamiento (Fig. 15).

**NAUSEA.** Los grupos iniciaron con diferentes puntajes siendo la línea basal mayor en las mujeres, además de forma significativa siempre reportaron una mayor incidencia del síntoma  $p < 0.001$  disminuyendo paulatinamente, es importante hacer notar que este síntoma fue uno el que mas se reportó y estuvo presente hasta que termino el tratamiento en la semana 12.

**VOMITO.** Al analizar este síntomas encontramos que las mujeres reportaron significativamente mayor incidencia  $p < 0.001$ , y al igual que todos los demás tendió a decrementarse.

**SOMNOLENCIA.** Aunque la incidencia fue menor que en los síntomas anteriores, en este, también las mujeres reportan mayor frecuencia,  $p = 0.0004$ .

**ANSIEDAD.** Las frecuencias observadas en este síntoma indican que las mujeres manifiestan significativamente mayor sintomatología ansiosa al compáralas con los hombres durante toda la aplicación del antagonista opioide,  $p = 0.003$ .

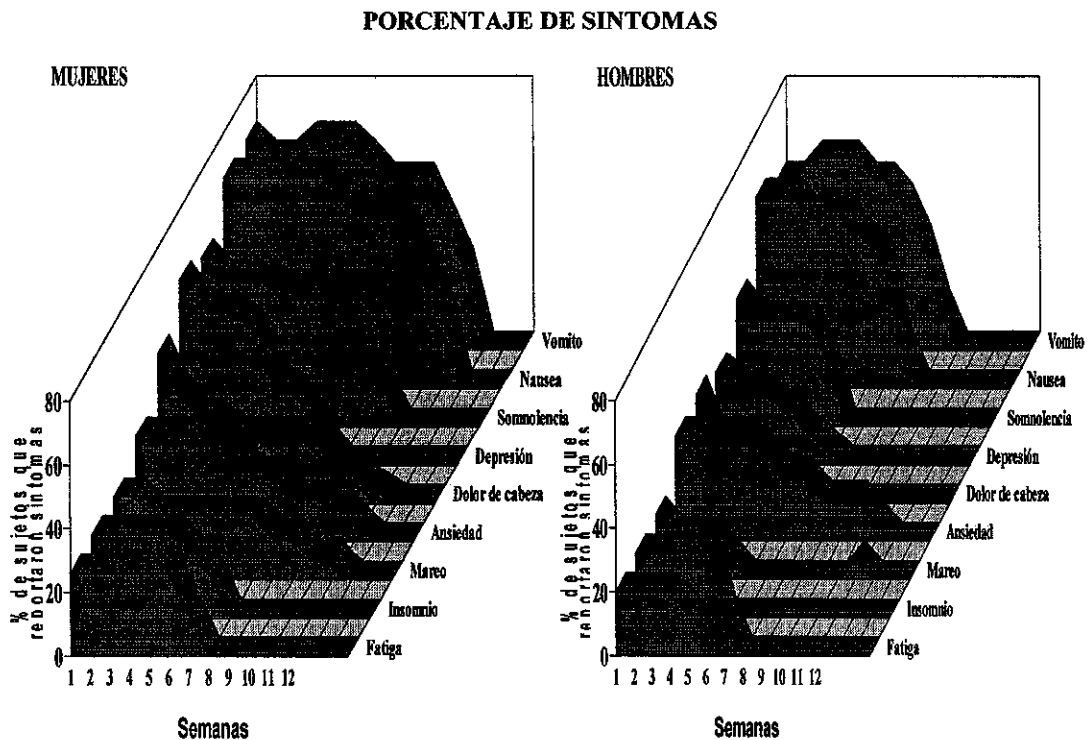
**DOLOR DE CABEZA.** Con relación a este síntoma encontramos que siempre las mujeres reportan una incidencia significativamente mayor  $p < 0.001$ , al compárala con los hombre.

**NERVIOSISMO.** En el análisis de este síntoma encontramos diferencias significativas entre los grupos, siendo mayor en las mujeres,  $p = 0.001$  disminuyendo en ambos grupos durante las 12 semanas de tratamiento.

**MAREO.** Las frecuencia observadas en cuanto a este síntomas muestra que las mujeres reportan significativamente mayor sintomatología al compáralas con los hombres  $p < 0.001$ .

**INSOMNIO.** Al compara hombres contra mujeres encontramos que las mujeres presentan significativamente mayor sintomatología  $p < 0.001$ .

**FATIGA.** Al comparar este síntoma, fue en el único que no encontramos diferencias significativas entre mujeres y hombres, además los reportes de presencia/ausencia fueron los más bajos.



Las gráficas representan el porcentaje de síntomas en las 12 semanas de Ntx, de los sujetos, por sexo.

Fig 15

## DISCUSIÓN

Como pudimos observar durante toda la investigación y de acuerdo a lo reportado en la literatura el tratamiento con antagonistas opioides tiene impacto en el consumo de alcohol y el craving, disminuyéndolos en ambos sexos, nuestros resultados son coincidentes con otras investigaciones, inclusive cuando se utilizan diferentes especies, ratas wistar (Juárez y col., 2001) monos y ratas, (Shelton y col., 2001) y en humanos (Fuller y col., 2001; Kansler y col., 2001; Shape y col., 2001). También se ha reportado que tienen efecto en la conducta apetitiva y consumatoria de la búsqueda de alcohol en ratas, (Sharpe y col., 2001). Por otra parte puede observarse en nuestra investigación, que los porcentajes de disminución de consumo de alcohol fueron diferentes entre sexos, pues los hombres consumieron mas alcohol al compararlos con las mujeres, esto podría atribuirse al efecto de las hormonas gonadales, específicamente los estrógenos pues se ha reportado que tienen efecto sobre el consumo de alcohol disminuyéndolo (Juárez y col., 2001). Aunque no se duda de ese vínculo muy importante; poco entendido es el mecanismo a través del cual los niveles de las hormonas gonadales, pueden modular el efecto de los opioides que se liberan al consumir alcohol y probablemente disminuir el consumo de alcohol en las mujeres; resultando que encontramos en nuestro estudio. Por otra parte en estudios efectuados con anterioridad en nuestro laboratorio con ratas Wistar, se encontró que una sola dosis de valerato de estradiol (2 Mg.) tiene efecto en las neuronas  $\beta$ -endorfinérgicas, (Camargo y col., 2006). Además se ha reportado ampliamente en la literatura que el sistema opioide y el sistema endocrino están íntimamente relacionados, cuando se han efectuado estudios en los que se ha aplicado benzoato de estradiol éste disminuye los niveles de consumo de alcohol sobre todo en etapas iniciales del tratamiento (Juárez y col., 2002). Esto podría explicarse debido a que los estrógenos decremantan en el corto plazo la actividad de los opioides endógenos, haciendo menos recompensante el consumo de alcohol,

disminuyendo su ingesta (Schipper y col., 1994; Desjardin y col., 1993; Lapchark y col., 1991; Wardlaw y col., 1985; y Quiñones-Jenab y col., 1979), lo cual parece deberse a que, los estrógenos incrementan la internalización de los receptores a opioides con su ligando (Eckersell y col., 1998), produciendo una inactivación del receptor. La función de los mecanismos de regulación en los receptores, juegan un papel importante en el consumo de alcohol, pues se sabe que la exposición al alcohol produce un aumento de opioides endógenos (De Witte y cols., 1984; Hubell y col., 1986; Marfaing-Jallat y col., 1983; Froehlich y col., 1990) y la aplicación de un antagonista opioide (naltrexona) en un periodo de 7 a 8 días produce un mecanismo de regulación a la alta de receptores a opioides (Hyytiä y col., 1999; Cándido y col., 1992; Yoburn y col., 1993; Juárez y col., 2003). De todos los receptores opioides, los  $\mu$  como muchos de los receptores que se unen a proteicas G son rápidamente internalizados después de su unión con el agonista (Eckersell y col., 1998), esta internalización se incrementa con el tratamiento con estrógenos y es evitada en presencia de un antagonista opioide, sugiriendo que la traslocación es principalmente dependiente de la liberación de agonistas endógenos, lo cual explicaría la disminución en el consumo de alcohol ante la presencia de estradiol y la potenciación de este efecto cuando se aplica naltrexona (Juárez y col., 2002) explicando la tendencia de menores consumos de alcohol de las mujeres cuando se les administra naltrexona en las mismas dosis que a los hombres.

Se ha planteado que la naltrexona reduce el deseo de beber y también tiene impacto en la cantidad de alcohol consumido llegando a la hipótesis que puede disminuir la búsqueda compulsiva de la bebida (craving); que este efecto está relacionado en parte por la habilidad de la naltrexona para activar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (O'Malley 2002). Además se sabe que compite por los receptores a opioides  $\mu$ , delta y kappa, se conoce que su uso puede suprimir la búsqueda de bebida actuando específicamente sobre la respuesta apetitiva de la bebida con alcohol en comparación a otra bebida azucarada (Roshernow y col., 2000). En el consumo moderado de

alcohol, se ha reportado que el tratamiento con naltrexona puede tener buenos resultados como bloqueador específico del placer producido por el consumo de alcohol (Volpicelli y col., 1995); además de su acción sobre los receptores a opioides  $\mu$  la naltrexona tiene la habilidad de bloquear los receptores a opioides delta (Le Ad y col., 1993), lo cual podría estar relacionado con la acción analgésica, ya que hay evidencia que los receptores delta además de participar en mecanismos de reforzamiento, también participan en mecanismos bloqueadores del dolor.

Otro efecto atribuido a la presencia de hormonas gonadales, específicamente a los estrógenos, es que tienen efecto sobre algunas partes de la membrana celular, lo cual puede estar relacionado con el proceso de internalización y disponibilidad de receptores, esta regulación puede ocurrir a nivel génico, pues el estradiol incrementa los niveles de mRNA de los receptores  $\mu$  en las regiones hipotalámicas en ratas ovariectomizadas y tratadas con estradiol. De cualquier forma, como se consideró previamente, existen diferencias en los sitios de unión de los receptores que interactúan en hembras y machos, en especies como ratas o ratones que podría explicar la respuesta diferencial en cuanto al consumo de alcohol y craving en cada género. La diferencia sexual evidente en la manifestación del craving una vez que la naltrexona ha sido suspendida pudiese atribuirse a que, a pesar de que los receptores a opioides probablemente estén sobre-regulados, los estrógenos continúan su efecto de internalización y por ende decrementan la disponibilidad de receptores a opioides.

Por otra parte, basándonos en la hipótesis de la deficiencia de  $\beta$ -endorfinas en la búsqueda de alcohol, es posible que la naltrexona no esté afectando los mecanismos de síntesis de las  $\beta$ -endorfinas y por lo tanto la acción de este péptido, posterior a la suspensión de naltrexona encuentra mayor disponibilidad de receptores en mujeres que hombres y puede hacerse más gratificante en los hombres, esto podría ser un mecanismo en el cual el

craving podría de manera significativa aumentar en los hombres al compararlos con las mujeres.

Los cambios que se producen a nivel neuroquímico en el sistema nervioso central ante la continua exposición al alcohol forma un sistema que se retroalimenta por sí mismo, se ha reportado en la literatura que el consumo de etanol libera opioides endógenos independientemente de los niveles basales, esto produce sensibilización, tolerancia y dependencia, como respuesta de modificaciones en los puntos de regulación del sistema opioide entre otros; además produce alteraciones celulares y moleculares en las estructura implicadas como hipotálamo y amígdala, sobre todo a nivel de receptores, pero estos mecanismos siempre están mediados por hormonas gonadales, lo que puede explicar las diferentes respuestas encontradas en nuestra investigación, tanto en el comportamiento adictivo del consumo del alcohol, craving, como en la intensidad y presencia de síntomas.

Otro factor importante a considerar y que se ha descrito ampliamente pero no ocurre específicamente en el SNC, se refiere a las diferencias sexuales en la tasa metabólica del etanol (Rachamin, 1980), las hembras presentan una tasa metabólica más alta que los machos y los andrógenos tienen una acción importante en el decremento de la tasa metabólica del alcohol, por otra parte se ha descrito que la presencia diferencial de estrógenos en hembras y machos no solo afecta la tasa metabólica, sino también los patrones de consumo de alcohol, en ratas Wistar hembra y macho (Juárez y col., 1999), esto explicaría las diferencias que encontramos en los consumos de alcohol entre hombres y mujeres, donde las mujeres consumen siempre menos cantidades comparadas con los hombres.

En lo que respecta a los marcadores biológicos, encontramos que la GGT en todos los pacientes muestra una reducción significativa de los niveles plasmáticos de esta enzima hepática, después de recibir el tratamiento con naltrexona, lo que indica que consumieron menos alcohol durante el tratamiento farmacológico, esta reducción fue mas pronunciada en los



hombres, aunque significativa en ambos grupos, esto confirma lo reportado en la literatura, que la GGT es un indicador confiable de consumo de alcohol, y cuando se reduce la exposición, al alcohol sus niveles también disminuyen (Antón, 2002), además es un indicador confiable de recaídas, especialmente en mujeres.

Estas diferencias de género en valores de GGT se atribuye a la presencia de hormonas gonadales, sobre todo cuando efectúan mediciones en diferentes estados hormonales como embarazo y diferentes etapas del ciclo menstrual (Antón, 1995; 2002). Por otra parte se ha reportado que la GGT como marcador biológico es un 90% confiable para medir la exposición al alcohol en ambos sexos, pero los valores expresados siempre son más altos en hombres que en mujeres, (Gots, 2000), esto concuerda con los resultados de nuestra investigación sobre todo cuando el consumo de alcohol es alto >4 copas en hombres y 3 en mujeres por día o por sesión, siendo las mujeres más sensibles a la elevación de la GGT con cantidades menores de etanol (Strages, 2004; Antón, 1998). También se tiene que considerar que los niveles de GGT pueden variar entre los mismos sujetos, en diferentes circunstancias de exposición, por ejemplo los niveles de GGT son menores cuando el mismo sujeto ingiere alcohol con o sin alimentos. (Strages, 2004).

Nuestro resultados confirman lo reportado en la literatura, que la ingesta de etanol afecta la función hepática en ambos sexos y que es un factor asociado con el incremento de esta enzima (GGT), pero el impacto diferencial esta mediado por otras variables como: Los patrones de consumo, pues se han reportado variaciones en la GGT en hombres cuando se incrementa la frecuencia de consumo durante la semana y en mujeres se han reportado alteraciones de esta enzima aun cuando el consumo sea solo los fines de semana (Strages, 2004); además la presencia de alimentos también tiene impacto sobre los niveles de GGT y por último el factor más importante es el estado hormonal. Todos estas variables deberían ser

consideradas cuando se prescriben tratamientos con antagonistas opioides (Strages, 2004), para lograr óptimos resultados.

Por otra parte a pesar del efecto deseable, de reducción del consumo de alcohol y craving con el tratamiento con antagonistas opioides, se ha reportado que la causa de abandono temprano del tratamiento, es por los efectos secundarios indeseables que los antagonistas opioides producen. Nuestros resultados confirman que el consumo de naltrexona produce significativamente síntomas adversos con mayor intensidad en mujeres, esto es importante porque teniéndose en cuenta los síntomas y la intensidad de ellos podría modificarse el tratamiento, pues en estudios que se han efectuado en nuestro laboratorio, se ha encontrado que cuando se administran antagonistas opioides de forma alterna, se obtienen los mismos resultados en cuanto a la respuesta terapéutica, (Gutiérrez y Juárez, 2005), evitando recaídas y promoviendo la abstinencia; además existen diferencias en cuanto a la tolerancia, pues los pacientes con tratamiento intermitente presentaron menos síntomas adversos, al compararlos con los pacientes con tratamiento continuo (Gutiérrez y Juárez 2005), disminuyendo costos y aumentando las posibilidades que estos pacientes se mantengan en tratamiento.

## CONCLUSIONES

La naltrexona tiene efecto sobre el consumo de alcohol, disminuyéndolo en todos los sujetos en proporciones muy similares; al analizar las diferencia de género encontramos que los hombres en la etapa posterior al tratamiento los hombres aumentan en menor tiempo sus niveles de consumo al compararlos con las mujeres.

El efecto de la naltrexona cuando analizamos el postratamiento es mas duradero en mujeres, pues tienden a tener menores consumos de alcohol y reportan menos craving que los hombres.

El antagonista opioide tiene mayor efecto en cuanto a los síntomas colaterales adversos en las mujeres, pues reportan mayor sintomatología indeseable y por más tiempo con el mismo tratamiento

## BIBLIOGRAFIA

Adams, N., Shihabi, Z.K. & Blizard, D.A.(1991). Ethanol preference in the Harrington derivation of the Maudsley Reactive and non-reactive strains. *Alcoholism. Clinical and experimental research* 15(2):170-174.

Alger, S.A., Schawalberg M.D., Bigaouette J.M., Michalek A.V. & Howard L.J. (1991). Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normweight bulimic and obese, binge-eating subjects. *American Journal . Clinical Nutrition.* 53(4): 865-871.

Almeida, O.F.X., Shoaib, M., Deicke, J., Fischer, D., Darwish, M.H. & Patchev, V.K. (1998) Gender differences in ethanol preference and ingestion in rats. *Journal Clinic Investigation.* 101: 2677-2685.

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders: 4rd. Ed. Rev. *American Psychiatric Association.* Washington D. C.

Arias, F., Lopez-Ibor J.J. & Ochoa E. (1997). Psychiatric comorbidity in opioid addicts in treatment with naltrexone. *Addictions.* 9(2): 235-253).

Alterman, A.I., Gerstley, L.J., Strohmetz, D.B. & McKay, J. R. (1991). Psychiatric heterogeneity in antisocial alcoholics: Relation to familial alcoholism. *Comprehensive Psychiatry,* 32, 423–430.

Alterman, A. & Tarter, R. (1986). An examination of selected typologies: Hyperactivity, familial, and antisocial alcoholism. *Recent developments in alcoholism.* 4: 169–189. New York: Plenum.

Anton R.F. & Moak D.H. (1994). Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: Gender Differences. *Alcoholism. Clinical and experimental research* . 18:747-754.

Anton R.F. (1998) The effect of drinking intensity and frequency on serum carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase levels in outpatient alcoholic. *Alcoholism. Clinical and experimental research* 22:1456-1462.

Anton R.F., Moak D.H. & Latham P. (1995).The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcoholism. Clinical and experimental research*. 19:92-991.

Anton, R.F. (2001). Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *Journal of clinical psychopharmacology*. 21 (1): 72-77.

Anton, R.F. (2002) Carbohydrate-Deficient Transferrin And Gamma-Glutamyltransferase For The Detection And Monitoring Of Alcohol Use, Results From A Multisite Study. *Alcoholism. Clinical and experimental research*. 26 (8) 1215-22.

Babor, T.F., Dolinsky, Z.S., Meyer, R.E., Hesselbrock, M., Hofmann, M. & Tennen, H. (1992) Types of alcoholics: Concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *British Journal of Addiction*. 87.; 1415–1431.

Ball, S.A., Carroll, K.M., Babor, T.F. & Rounsaville, B.J. (1995) Subtypes of cocaine abusers: Support for Type A–Type B distinction. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63,115–124.

Ball, S.A., Carroll, K.M., Robinson, J.E. & O'Malley, S.S (1997) .Addiction severity and MMPI-derived typologies in cocaine abusers. *The American Journal of Addictions*, 6, 83–86.

Ball, S.A., Carroll, K.M., & Rounsaville, B.J. (1994). Sensation seeking, substance abuse, and psychopathology in treatment-seeking and community cocaine abusers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 62: 1053–1057.

Banarjee, P., Chatterjee T.K. & Ghosh J.J. (1983) Ovarian steroids and modulation of morphine-induced analgesia and catalepsy in female rats. *European Journal Pharmacology*. 96:291–4.

Brown, S.A., Vik, P.W. & Patterson, T.L. (1995). Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. *Journal of Studies Alcohol* 56: 538.

Ben-Porath, Y.S. & Butcher, J.N. (1989a) Psychometric stability of rewritten MMPI items. *Journal of Personality Assessment*, 53, 645–653.

Ben-Porath, Y.S. & Butcher, J.N. (1989b).The comparability of MMPI and MMPI-2 scales and profiles. *Psychological Assessment*. 345–347.

Berglund, L.A. & Simpkins, J.W. (1988) .Alterations in brain opiate receptor mechanisms on proestrous afternoon. *Neuroendocrinology*. 48:394-400.

Bernstein, B. & Kane, R. (1981) Physicians' attitudes toward female patients. *Medical Care*. 19:600-8.

Blanchard, B. A., Steindorf, S., Wang, S. & Glick, S.D. (1993) .Sex differences in ethanol-induced dopamine release in nucleus accumbens and in ethanol

consumption in rats. *Alcoholism. Clinical and experimental research.* 17(5): 968-973.

Boyer J.S., Morgan M.M. & Craft R.M. (1998) Microinjection of morphine into the rostral ventromedial medulla produces greater antinociception in male compared to female rats. *Brain Research.* 796: 315-8.

Boening, J.L. (2001). Pharmacological relapse prevention in alcohol dependence: From animal models to clinical trials. *Alcoholism. Clinical and experimental research.* 25 (5) supplement: 127S-131S.

Brush, J.M. (1999) Substance abuse, neurobiology, and ideology. *Archives of Neurology.* 56 (12). 1528-1531.

Calderone K.L. (1990). The influence of gender on the frequency of pain and sedative medication administered to postoperative patients. *Sex Roles* 23:713-25.

Camargo, G.& Juárez, J. (2006). Efecto de una dosis de Valerato de Estradiol en el consumo de Alcohol y en la población de neuronas secretoras de beta-endorfinas en el núcleo arcuato -hipotalámico. Tesis de maestría Instituto Neurociencias . Universidad de Guadalajara.

Candido, J., Lutfy, K., Billings, B., Sierra, V., Duttaroy, A., Inturrisi, C.E. & Yoburn, B.C. Effect of adrenal and sex hormones on opioid analgesia and opioid receptor regulation. *Pharmacology Biochemistry Behavior.* 42: 685-92; 1992.

Carroll, K. (2001). Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy an contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry.* 58 (8). 755-761.

Cicero. T.J. (1990). Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. *Journal Pharmacology . Experimental. Therapy.* 255:707-715.

Cicero T.J., Newman K.S. & Meyer E.R. (1983). Testosterone does not influence opiate binding sites in the male rat brain. *Life Science.* 33:1231-9.

Cicero T.J., Nock B. & Meyer E.R. (1996). Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *Journal Pharmacology Experimental Therapy.* 279:767-73.

Claire, V., Wendy A. & Katherine A. (1998) Women's health issues, part I eating disorders. Classification of eating disorders. *Medical Clinics of North America.* 82 (1) 156-162.

Colameco, S, Becker, L.A. & Simpson, M. (1983) Sex bias in the assessment of patient complaints. *Journal Pharmacology Practice* 16:1117-21.

Couwnbergs, C.J. (1988) .Acute effects of drinking beer or wine on the hormones of healthy men. *Journal Steroid Biochemistry.* 31:467-73.

Cowen, M. (2001). Alterations in central preproenkephalin mRNA expression after chronic free-choice ethanol consumption by fawn-hooded rats. *Alcoholism. Clinical and experimental research.* 25 (8) 1126.1133.

Croop, R.S., Faulkner, E.B. & Dominic F. (1997) The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism: results from a multicenter usage study. *Archives General Psychiatry.* 54(12) 1130-1135.



Cruz, S.L. & Rodriguez-Manzo, G. (2000). Gender differences in the cardiovascular responses to morphine and naloxone in spinal rats. *European Journal of Pharmacology*. 397(1):121-8.

Chabane, N., Leboyer, M. & Mouren-Simeoni M.C. (2000). Opiate antagonists in children and adolescents. *European . Child. Adolesc. Psychiatry* 9 (1) 144-150.

Dansky, B.S., Brady, K.T. & Roberts, J.T. Post-traumatic stress disorder and substance abuse. *Substance Abuse*, 15, 247–257. 1994.

David C., Barbara E., Andrew W. & Eran, D. (1996). Medications in the treatment of eating disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 19 (4): 739-755.

Dees, W.L., Skelly, C.W., Rettori, V., Kentroti, M.S. & McCann S.M (1988) Influence of ethanol on growth hormone secretion in adult and prepubertal female rats. *Neuroendocrinology*. 48:495-499.

Dees, W. L. & Skelley, C. W. (1990). Effects of ethanol during the onset of female puberty. *Neuroendocrinology*. 51:64-69.

Dees, W.L., Skelley, C.W., Hiney J.K. & Johnston, C. A. (1990) Action of ethanol on hypothalamic and pituitary hormones in prepubertal female rats. *Alcohol*. 7:21-25.

Desjardins, G.C., Brawer, J.R. & Beaudet, A. (1993). Estradiol is selectively neurotoxic a hypothalamic beta-endorphin neurons. *Endocrinology*. 132(1): 86-93.

De Witte, P. (1984). Naloxone reduces alcohol intake in a free-choice procedure even when both drinking bottles contain saccharin sodium or quinine substances. *Neuropsychobiology* 12:73-7.

Diez J.A. & Roberts J.L. (1982) Evidence contradicting the notion that gonadal hormones regulate brain opiate receptors. *Biochemist Biopsy's Research Comm.* 108:1313-9.

Eckersell, C., Popper, P. & Micevych, P.(1998). Estrogen-induced alteration of  $\mu$ -opioid receptor immunoreactivity in the medial preoptic nucleus and medial amygdale. *The Journal of Neuroscience* 18(10): 3967-3976.

Emanuele, N. (1993) The effects of alcohol on the neuroendocrine control of reproduction. *In Alcohol and the Endocrine System. NIAAA Research monograph.* 23:89-166.

Emanuelle, N. (1999). Reversal of chronic ethanol-induced testosterone suppression in peripubertal male rats by opiate blockade. *Alcoholism Clinical and experimental research* 23 (1): 60-66.

Esquifino, A.I., Mateos, A., Agrasal, C., Martin, I., Canovaş, J.M. & Fermoso, J. (1989). Time-dependent effects of alcohol on the hypothalamic-hypophyseal-testicular function in the rat. *Alcoholism Clinical and experimental research.* 13: 219-223.

Fenney, L. (2001). Adherence with naltrexona prescription advice in hospital outpatient alcohol rehabilitation programme. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 26 (1): 73-79.

Feingold, A., Ball, S.A., Kranzler, H.R. & Rounsaville, B.J. (1996). Generalizability of Type A/Type B distinction across different psychoactive substances. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 22:449–462.

Fillingim, R.B., Doleys, D.M., Edwards, R.R. & Lowery, D. (2003). Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use. *Spine*. 28(2):143-50.

Friedman, I. (2000). Compulsivity And Obsessionality In Opioid Addiction. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 188 (3):155-162.

Froehlich, J.C., Harts, J.L. & Ly Li, T.K. (1990) Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 35:385-90.

Froehlich, J.C. (2000) analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins. Beta-endorphin as potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcoholism Clinical and experimental research*. 24 (3): 265-277.

Fuller, R. (2001). Naltrexone treatment for alcohol dependence, *New England Journal of Medicine*. 345 (24) :1770-1771.

Gavaler, J.S., Love, K., Van Thiel, D., Farholt, S., Gluud, C., Monteiro, E., Galvao-Teles, A., Ortega, TC. & Cuervas-Mons, V. (1991). An international study of the relationship between alcohol consumption and postmenopausal estradiol levels. *Alcohol Supply*. 1:327-30.

Gavaler, J.S., & Van Thiel, D.H. (1992). Hormonal status of postmenopausal women with alcohol-induced cirrhosis: further findings and a review of the literature. *Hepatology*. 16(2):312-9.

George, M. (2002) activation of prefrontal cortex and thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of general psychiatry*. 58 (4) :3445-352.

Gear R.W., Miaskowski, C., Gordon N.C., Paul, S.M. & Heller Levine J.D (1996). Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Natural Medical*. 11:1248-50.

Gordon NC, Gear RW, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the GABA<sub>B</sub> agonist baclofen. *Neuroscience* 69:345-9.

Gutierrez I. & Juarez, J. (2005). Evaluación Del Tratamiento Combinado De Naltrexona Y Psicoterapia Cognoscitiva Conductual En Alcohólicos. Tesis De Doctorado Instituto De Neurociencias Universidad De Guadalajara.

Harasymiw J.W. & Bean P. (2001). Identification of Heavy Drinkers by Using the Early Detection Of Alcohol Consumption Score. *Alcoholism Clinical and experimental research*. 25(2): 228-235.

Heinala, P. (2001). Targeted use of naltrexone without prior detoxification en the treatment of alcohol dependence a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *Journal clinical psychopharmacology*. 21 (3): 287-292.

Hesselbrock, M.N. (1986). Alcoholic typologies: A review of empirical evaluations of common classification schemes. In M. Galanter (Ed.), *Recent developments in alcoholism*. 4 :191–206.

Higley, J.D., Hasert, S.J. Suomi & M. Linnoila. Nonhuman (1991) Primate model of alcohol abuse: effect of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Protocol Natl. Academy. Science* . 88: 7261.

Hong J.S., Yoshikawa K. & Lamartinere C.A. (1982). Sex-related difference in the rat inhibitory pituitary met-enkephalin level altered by gonadectomy. *Brain Research*. 251:380-3.

Hubbell, C. L., Czirr, S.A., Hunter, G.A., Beaman, C.M., LeCann, N.C. & Reid, L.D (1986). Consumption of ethanol solution is potentates by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administrations. *Alcohol* . 3:39-54.

Hyytiäx., Pingman, K., Soini, S.L., Laitinen, J. T. & Korpi, E. R. (1999). Effects of continuous opioid receptor blockade on alcohol intake and up-regulation of opioid receptor subtype signaling in a genetic model of high alcohol drinking; Naunyn schmiedebergs. *Archives. Pharmacology*. 360:391-401.

Irwin, M., Schuckit, M. & Smith, T.L. (1990). Clinical importance of age at onset in Type 1 and Type 2 primary alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 47: 320-324.

Juárez, J., Guzmán-Flores, C., Ervin; F.R. & Palmour, R.M. 1993. Voluntary alcohol consumption in Vervet monkeys: Individual, sex, and age differences. *Pharmacology. Biochemistry . Behavior* . 46:985-988.

Juárez, J.. & Barrios, E. de Tomasi. (1999). Sex differences in alcohol drinking patterns during forced and voluntary consumption in rats. *Alcohol and international biomedical journal*. 19 (1): 15-22.

Juárez, J., Barrios de Tomasi, E. & Vázquez, C. (2000). Alcohol treatment during lactation produces an advance in the onset of puberty in female rats. *Alcohol an international biomedical journal*. 21: 181-185.

Juárez, J. & Barrios E. de Tomásí. (2001). Estrogen treatment enhances the effect of naltrexone on alcohol consumption in male rats. Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara (datos no publicados).

Kolodziej, M. (2000) Comorbid alcohol dependence and depression. *Current opinion in psychiatry*. 13 (1) 87-89.

Kanzler, H. (2001). Efficacy of Naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a Meta-Analysis. *Alcoholism. Clinical and experimental research*. 25 (9): 1335-1341.

Kepler K.L., Kest B., Kiefel J.M., Cooper M.L. & Bodnar R.J. (1989). Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 34:119-27.

Kepler, K.L, Standifer, K.M, Paul D, Kest, B., Pasternak, G.W., Bodnar. R.J. (1991). Gender effects and central opioid analgesia. *Pain*. 45:87-94.

Kest, Benjamin., Sarton, Elise. & Dahan, Albert.(2000). Gender Differences in Opioid-mediated Analgesia. *Animal and Human Studies*. 93(2) . 539-547.

Kest, B., Brodsky, M., Sadowski, B., Mogil, J.S. & Inturrisi, C.E. (1995) .Mu opioid receptor (MOR-1) mRNA levels are altered in mice with differential analgesic sensitivity to the mu opioid DAMGO. *Analgesia*; 1:498-501.

Kest, B., Wilson, S.G. & Mogil, J.S. (1999). Genetic mediation of supraspinal morphine analgesia: Strain and sex differences. *Journal Pharmacology Experimental Therapy*. 289:1370-5.

Krzanowska, E.K. & Bodnar R.J.(1999). Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Research*. 821:224-30.

Kreek, M. (2001). Drug addictions: Molecular and cellular endpoints.. The biological basis of cocaine addiction. *Annals of the New York academy of Sciences* 937:27-49.

Kristal, J. (2001). Naltrexone in treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine*. 345 (24): 1734-1739.

Lapchack, P.A. (1991). Effect of estradiol treatment on beta-endorphin content and release in the female rat hypothalamus. *Brain. Research*. 554 (1-2): 198-202.

Le, A.D., B. Quan, W. & Juzytch. (1998). Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology*.135-169.

Le A.D., Poulos C.X., Quan B. & Chow S. (1993). The effects of selective blockade of delta and mu opiate receptors on ethanol consumption by C57BL/6 mice in a restricted access paradigm. *Brain Research*. 630(1-2): 330-332.

Litt, M.D., Babor, T.F., DelBoca, F.K., Kadden, R.M. & Cooney, N.L. (1992). Types of alcoholics, II: Application of an empirically derived typology to treatment matching. *Archives of General Psychiatry*. 49, 609-614.

Lipa S.M. & Kavaliers M. (1990). Sex differences in the effects of the NMDA antagonist MK-801, on morphine and stress-induced analgesia. *Brain Research Bull*. 24:627-30.

McLellan, A. T. & McKay, J. R. (1998). The treatment of addiction: What can research offer practice? In S. Lamb, M. R. Greenlick, & D. McCarty (Eds.), Bridging the gap between practice and research. *National Academy Press*. 147–185.

Marfaing-Jallat, P., Miceli, D. & Le Magnen, J. (1983). Decrease in ethanol consumption by naloxone in naive and dependent rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 185:537-9.

Marlatt, G.A. (1985). Relapse prevention. Introduction and overview of the model. In *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. 3. Guilford. London.

Mendelson, J.H. & Mello, N.K. (1988). Chronic alcohol effects on anterior pituitary and ovarian hormones in healthy women. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy*. 245(2):407-12.

Mendelson, J.H., Lukas, S.E., Nello, N.K., Amass, L., Ellingboe, J. & Skupny, A. (1988). Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology*. 94: 464-467.

Messiha, F.S. (1999). Steroidal actions and voluntary drinking of ethanol by male and female rats. *Prog. Biochem. Pharmacology*. 18:205-15; 1981. Miaskowski C, Levine JD: Does opioid analgesia show a gender preference for females? *Pain Forum* 8:34-44.

Mezey, E., Potter, J.J. & Diehl, A.M. (1986). Depression of alcohol dehydrogenase activity in rat hepatocyte culture by dihydrotestosterone. *Biochemistry and Pharmacology*. 35: 335-339.



Mezey, E., Rennie., Tankersley, L. & Potter, J.J. (1998). Effect of dihydrotestosterone on turnover of alcohol dehydrogenase in rat hepatocyte culture. *Hepatology*. 27: 185-190.

Michael J. & Devlin M.D.(1999). Binge-eating disorder and obesity. A conined treatment approach. *Psychiatric clinics of north America*. 14(2). 2001.

Mogil J.S. & Kest, B. (1995) Sex differences in opioid analgesia: Of mice and women. *Pain Forum* 8:48-50.

Mogil J.S., Marek P, O'Toole L.A., Helms M.L, Sadowski B., Liebeskind J.C. & Belknap JK (1994). Mu-opiate receptor binding is up-regulated in mice selectively bred for high stress-induced analgesia. *Brain Research*. 653:16-22.

Morey, L C., Skinner, H.A. & Blashfield, R. K. A typology of alcohol abusers. (1984). Correlates and implications. *Journal of Abnormal Psychology*. 93: 408–417.

Molineaux C.J., Hassen A.H, Rosenberger J.G. & Cox B.M. (1986). Response of the rat pituitary anterior lobe pro-dynorphin products to changes in gonadal steroid environment. *Endocrinology*. 119:2297-305.

Mollenauer, S.R., Bryson, M.& Robinson, (1993). EtOH Self-administration in anticipation of noise stress in C57BL/6J mice. *Pharmacology . Biochemistry. Behavvior*. 46:35.

Mundle, Götz. (2000). Sex Differences Of Carbohydrate-Deficent Transferring, Gamma-Glutamyltransfese, And Mean Corpuscular Lvolume In Alcophol Dependent Patients. *Alcoholism Clinical and experimental research*. 24(29):1400-1405.

Morey, L.C., & Skinner, H.A. (1986). Empirically derived classifications of alcohol-related problems. In M. Galanter (Ed.), *Recent developments in alcoholism*. . 4 :45–168; New York: Plenum.

Muti, P., Trevisan, M., Micheli, A., Krogh, V., Bolelli, G. & Sciajno, R. (1998). Alcohol consumption and total estradiol in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers*. 7: 189-193.

Norton, R., Dewey, T. & MacMahon, S. (1987). Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Brittish . Medical* . 295:80-82.

Nummeister, Alexander M.D., Winkler, Andrea, R.N., Wober-ringol. & Cicek M.D. (1999). Addition of naltrexone to fluoxetine in the tratment of binge eating disorder. *The American Journal of psychiatry*. 156(5) 797.

O'Malley S.S., Krishnan-Sarin S., Farren C., Sinha R. & Kreek MJ. (2002). Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology*. 160(1) :19-29.

O'Malley. S. S. (2000). Naltrexone induced nausea in patients treated fro alcohol dependence: clinical predictors and evidence for opioid-mediated effects. *Journal of clinical psychopharmacology* . 20 (1): 69-76.

Petersen, S.L. & La Flamme K.D. (1997). Progesterone increases levels of [mu]-opioid receptor mRNA in the preoptic area and arcuate nucleus of ovariectomized, estradiol-treated female rats. *Molecular Brain Research*. 52: 32-7.

Puig, M.M. & Montes, A. (1998). Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 2(4):234-41.

Quiñones-Jenab., Vjenab, S., Ogawa, S., Inturrisi, C. & Pfaff, S.W. (1997). Estrogen regulation of mu-opioid receptor mRNA in the forebrain of female rats. *Molecular Brain Research*. 47:138-8.

Rachamin, G., Maconald, J.A., Wahid, S., Clapp, J.J., Khanna, J.M. & Israel, Y. (1980). Modulation of alcohol dehydrogenase and ethanol metabolism by sex hormones in the spontaneously hypertensive rat. *Journal of Biochemistry*. 186:483-490.

Read, M. R., Penick, E. C., Powell, B. J., Nickel, E. J., Bingham, S. F. & Campbell, J. (1990). Subtyping male alcoholics by family history of alcohol abuse and co-occurring psychiatric disorder: A bi-dimensional model. *British Journal of Addiction*. 85: 367–378.

Rivier, C. (1993). Female rats release more corticosterone than males in response to alcohol: Influence of circulating sex steroids and possible consequences for blood alcohol levels. *Alcoholism Clinical and experimental research*. 17:854-859.

Roehrich, H. & Gold, M. S. (1988). Familial addiction in cocaine abusers. *Journal of Clinical Psychiatry*. 49: 326.

Rohsenow D.J., Monti P.M. Hutchison K.E., Swift R.M., Colby S.M. & Kaplan G.B. (2000). Naltrexone's effects on reactivity to alcohol cues among alcoholic men. *Journal of Abnormal Psychology*. 109(4):738-742.

Rouse, Steven V. 1; Butcher, James N. 2,3; Miller, Kathryn B. (1999). Assessment of Substance Abuse in Psychotherapy Clients: The Effectiveness of the MMPI-2 Substance Abuse Scales.[Miscellaneous]. *Psychological Assessment*. 11(1): 101-107.

Rubio, Valladolid. (2000). Folletos de divulgación científica, Hospital Psiquiátrico Sagrado Corazón de Jesús. Madrid.

Souza y MM, Martínez-Anselmo J, Martínez-Martínez J, Mercado-Cuéllar G. & Tagle-Olvera I. Craving, (2000). Adicción etílica y terapéutica. *Archives of Neurociense*. 5(4): 201-204.

San Narciso G.I., Carreno, J.E., Pérez S.F. Álvarez C.E., González MP. & Bobes, J. (1998). Evolution of personality disorders using the IPDE in heroin addicts undergoing a Naltrexone maintenance programme. *Clinica Medico Psicologica Asturias, C/ Asturias 8, 5., 33206 Gijon (Asturias); Spain. Adicciones*. 10(1):7-22.

Sharpe, A. (2001). Effect of naloxone on appetitive and consummatory phase of ethanol self-administration. *alcoholism Clinical and experimental research*. 25 (7): 1006- 10011.

Shelton, K., & Grant, K. (2001). Effects of naltrexona and Ro-154513 on a multiple schedule of ethanol and tang-self-administration. *Alcoholism clinical and experimental research*. 25 (11): 1576-1585.

Schneider, Frank., Habel, Ute., Wagner, Michael., Franke, Petra., Salloum, J., Shah, N. Jon., Toni, Ivan., Sulzbach, Christian., Honig, Klaus., Maier, Wolfgang., Gaebel, Wolfgang., & Zilles, Karl (2001). Subcortical Correlates of Craving in Recently Abstinent Alcoholic Patients. *American Journal of Psychiatry*. 158(7):1075-1083.

Schipper, H.M., Desjardins, G.C., Beaudet, A. & Brawer, J.R. 1994. The 21-aminosteroid antioxidant, U74389F, prevents estradiol-induced depletion of

hypothalamic beta-endorphin in adult female rats. *Brain Research*. 652(1): 161-3.

Simerly, R.B., McCall, L.D. & Watson S.J. (1988). Distribution of opioid peptides in the pre-optic region: Immunohistochemical evidence for a steroid-sensitive enkephalin sexual dimorphism. *Journal Comp Neurology*. 276:442-59.

Stein, C. (1993). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesthesiology Analgesic* . 76:182-91.

Stranges, S. (2004) .Differential Effects Of Alcohol Drinking Pattern On Liver Enzymes In Men And Women. *Alcoholism Clinical and experimental research* . 28 (6): 949-956.

Soria, M. (2000). Conference Center September 7-10. Published by the Nordic Pharmacological Society OSLO, NORWAY. Organising committee; Helge Bell; Christophersen; Per Wiik.

Tran, Giao Q., Bux, Donald, A., Haug, Nancy, A., Stitzer, Maxine, L., Svikis, & Dace, S. (2001). MMPI-2 Typology of Pregnant Drug-Dependent Women in Treatment. *Psychological Assessment*. 13(3): 336-346.

Twycross, R.G. (1996). Choice of strong analgesic in terminal cancer: Diamorphine or morphine?. *Pain* 3:93-104; 1977.

Unruh, A.M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 65: 123-167.

Van-Thiel, D.H. & Gavaler, J.S. (1998). Ethanol Metabolism and Hepatotoxicity, Does Sex Make a Difference? *Recent Development in Alcohol*. 6:291-304.

Van-Thiel, D.H. & Gavaler, J.S. (1990). Endocrine consequences of alcohol abuse. *Alcohol Alarm*. 25:341-344.

Van Thiel, D.H., Tarter, R.E., Rosenblum, E. & Gavaler, J. S. (1988). Ethanol its metabolism and gonadal effects: Does sex make a difference?. *Adv. Alcohol Substances Abuse*. 7: 131-169.

Verhuel, R. (2000). The role of personality pathology in the etiology and treatment of substance use disorders. *Current opinion in psychiatry*. 13 (2) : 163-169.

Volpicelli, J.R., Watson, N. T., King A. C., Sherman C. E. & O'Brien C.P. (1995). Effect of naltrexone on alcohol 'high' in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*. 152(4): 613-615.

Wardlaw, S.L., Wang, P.J. & Frantz, A.G. (1985). Regulation of beta-endorphin and ACTH in brain by estradiol. *Life Science*. 37 (20):1941-7.

Watson, R.E., Hoffmann G.E. & Wiegand S.J. (1986). Sexually dimorphic opioid distribution in the preoptic area: Manipulation by gonadal steroids. *Brain Research*. 398:157-63.

Weiss, J.L. (2001). Compulsive Drug-seeking behavior Relapse: Neuroadaptation, Stress and Conditioning Factors. *Annals of the New York Academy of Sciences. The biological basis of cocaine addiction*. 937:1-26.

Weiland, N.G. & Wise, P.M (1990). Estrogen and progesterone regulate opiate receptor densities in multiple brain regions. *Endocrinology* 126:804-8.

Wilkinson, M., Brawer J.R, & Wilkinson D. A. (1985). Gonadal steroid-induced modification of opiate binding sites in anterior hypothalamus of female rats. *Biological Reproduction*. 32:501-6.

Wanberg, K.W., & Horn, J.L. (1983). Assessment of alcohol use with multidimensional concepts and measures. *American Psychologist*. 38: 1055–1069.

Woody, G.E., McLellan, A.T., Luborsky, L., & O'Brien, C.P. (1985). Sociopathy and psychotherapy outcome. *Archives of General Psychiatry*. 42: 1081–1086.

World Health Organization International Classification Of Diseases And Related Health Problems. (2000). 10<sup>th</sup> Ed. World Health Organization Geneva Switzerland.

Yates, P., Dewar, A., Edwards, H., Fentiman, B., Najman, J., Nash, R., Richardson, V. & Fraser, J. (1998). The prevalence and perception of pain amongst hospital in-patients. *J Clin Nurs*. 7:521-30

Yoburn, B.C., Billings, B. & Duttaroy, A. (1993). Opioid receptor regulation in mice. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy*. 265:314-20.

Zubietta, J. K., Dannals R.F & Frost, J.J. (1999). Gender and age influences on human brain Mu-opioid receptor binding measured by PET. *Journal of pharmacology*. 156(6). 842-848.

anexo 1		CRITERIOS DEL DSM-IV							
CONTROL ENTREVISTADOR: SI R PROTESTA O SE NIEGA A CONTESTAR A DOS PREGUNTAS, CODIFIQUE COMO "9"						SI	NO	NS	RH
TODAS LAS PREGUNTAS NO CONTESTADAS EN SERIE						1	5	8	9
SU-12 Y PASE A SU-13									
SU12	Las siguientes preguntas se refieren a problemas que pudo haber tenido a causa de la bebida o la cruda dificultaron con frecuencia sus actividades o sus responsabilidades en los estudios, el trabajo o en casa? Frase clave: ¿dificultaba sus actividades?					1	5	8	9
SU12a	¿alguna vez en su vida el consumo de alcohol le provocó discusiones u otros problemas repetidos o graves con su familia, amigos, vecinos o compañeros de trabajo? Frase clave ¿le provocó problemas con familiares, amigos u otros.					1	pase a SU-12c	pase a SU-12c	pase a SU-12c
SU12b	¿Siguió bebiendo a pesar que le provocaba problemas con estas personas? ( no hay frase clave)					1	5	8	9
SU12c	¿Alguna vez en su vida estuvo con frecuencia bajo los efectos del alcohol en situaciones en las que podía hacerse daño, por ejemplo andando en bicicleta, manejando una máquina o cualquier otra situación? Frase clave: puso en peligro su seguridad porque a veces se vió en situaciones en que podía hacerse daño?					1	5	8	9
SU-12d	¿Fue detenido o lo paró la policia más de una vez por conducir ebrio o por su comportamiento mientras estaba borracho Frase clave: le provocó problemas con la policia.					1	5	8	9
SU-19	(Las siguientes preguntas se refieren a otros problemas que pudo haber tenido a causa del consumo de bebidas alcoholicas). ¿ alguna vez en su vida tuvo con frecuencia tantas ganas de beber que no pudo resistirse a tomar una copa o le resultó difícil pensar en otra cosa?					1	5	8	9
SU-19a	¿Alguna vez necesitó beber más cantidad de alcohol para sentir el mismo efecto, o notó que ya no conseguía "entonarse" o ponerse alegre con la misma cantidad que bebía?					1	5	8	9
SU-19b	La gente que despues de beber regularmente durante un tiempo empieza a beber menos o deja de beber, - puede sentirse mal. Este malestar es más intenso y puede durar más tiempo que una cruda normal (alguna vez tuvo síntomas como cansancio, dolores de cabeza, diarrea, temblores o problemas emocionales cuando bebía menos, dejaba de beber o estaba sin beber).					pase a SU-19d	5	8	9
SU-19c	(Alguna vez se tomó una copa para evitar problemas como estos)					1	5	8	9
SU-19d	¿Alguna vez empezó a beber a pesar de que había prometido que no lo haría, o bebió mucho más de lo que se había propuesto?					pase a SU-19g	5	8	9
SU-19e	¿Alguna vez bebió más frecuentemente o durante más					pase a	5	8	9



	días seguidos de los que se había propuesto?		SU-19g					
SU-19f	¿Alguna vez empezó a beber y se emborrachó cuando no quería hacerlo?		1	5	8	9		
SU-19g	¿Alguna vez intentó beber menos o dejar de beber y no pudo hacerlo?		1	5	8	9		
SU-19h	¿Alguna vez tuvo periodos de varios días o más en los que pasó tanto tiempo bebiendo o recuperándose de los efectos del alcohol que casi no le quedaba tiempo para nada más?		1	5	8	9		
SU-19i	¿Alguna vez tuvo un periodo de un mes o más en que dejó de hacer actividades importantes (como practicar deportes, trabajar, o ver amigos o familiares), o las redujo considerablemente por la bebida?		1	5	8	9		
SU-19j	¿Alguna vez siguió bebiendo aunque sabía que tenía un problema físico o emocional grave que podría haber sido provocado o empeorado por la bebida?		1	5	8	9		
SU29	.....¿Alguna vez tuvo tres o más de estos problemas en el mismo año? si.....1 no.....pase a SU-32 no sabe.....pase a SU-32 rehusa.....pase a SU-32							
SU-32	Desde la primera vez que empezó a tener alguno de estos problemas, ¿cuántos intentos serios ha hecho en vida para dejar de beber? .....INTENTOS no sabe.....998 rehusa.....999							
SU-38	en los últimos 12 meses ¿En que medida ha tenido cada una de las siguientes experiencias a causa de su consumo de alcohol?	mucho	regular	poco	nada	NS	RH	
		1	2	3	4	8	9	
SU-38a	¿En que medida su salud física se ha visto afectada a causa de su consumo de alcohol, (mucho, regular poco, o nada)?	1	2	3	4	8	9	
SU-38c	¿Qué tanto ha hecho cosas impulsivas que luego ha lamentado, a causa de su consumo de alcohol (mucho regular, un poco o nada)?	1	2	3	4	8	9	
SU-38d	¿En que medida ha dejado de hacer lo que se esperaba de usted, a causa de su consumo de alcohol (mucho, regular, poco o nada)?	1	2	3	4	8	9	
SU-38e	¿En que medida se ha sentido infeliz o desgraciado a causa de su consumo de alcohol (mucho, regular, un poco o nada)?	1	2	3	4	8	9	

## CARTA DE COMPROMISO

Yo \_\_\_\_\_ manifiesto que conozco y acepto los términos de la investigación DIFERENCIAS SEXUALES EN EL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS OPIOIDES en la que participaré, por lo tanto me comprometo a:

Tomarme los exámenes de laboratorio previos al inicio del tratamiento para medir mi funcionamiento hepático.

Tomar una pastilla diaria de naltrexona 50 Mg. Cada 24 horas por 12 semanas consecutivas, en caso de olvido reportarlo.

Llevar los registros diarios de necesidad de beber y molestias durante el tratamiento.

Dejar de consumir alcohol, en caso de hacerlo reportarlo a mi terapeuta.

Me comprometo a asistir a las sesiones libre de ingerir alcohol a algún otro tóxico en horas previas a la consulta, de ser así pospondremos la sesión.

Asistir puntualmente a mis sesiones una vez por semana.

En caso de algún contratiempo que me impida asistir me comprometo a cancelar mi cita con 48 horas de anticipación cuando menos y concertar la siguiente cita para esa misma semana.

En caso de encontrarse alguna eventualidad durante el proceso se resolverá con la asesoría médica correspondiente y decisión del equipo de investigación sin poner en riesgo la salud física o mental del paciente.

Guadalajara, jal., 2003

FICHA DE DATOS

NOMBRE \_\_\_\_\_  
EDAD \_\_\_\_\_  
SEXO \_\_\_\_\_  
No. DE AFIL. \_\_\_\_\_  
ESTADO CIVIL. \_\_\_\_\_  
OCUPACIÓN. \_\_\_\_\_  
ESCOLARIDAD. \_\_\_\_\_  
RELIGIÓN. \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES. \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS. \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLÓGICOS. \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO. \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE CONSUMO DE ALCOHOL. \_\_\_\_\_

CANTIDAD DE CONSUMO INICIAL \_\_\_\_\_ Y ACTUAL. \_\_\_\_\_

HA ESTADO HOSPITALIZADO POR CONSUMO DE ALCOHOL NO \_\_\_\_\_  
SI \_\_\_\_\_ POR CUANTO TIEMPO. \_\_\_\_\_

HA TTENIDO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVIO. NO \_\_\_\_\_  
SI \_\_\_\_\_ CUALES? \_\_\_\_\_ POR CUANTO TIEMPO? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ESCALA PSIQUIÁTRICA BREVE  
BPRS**

1	Quejas somáticas	0	1	2	3	4	5	6
2	Ansiedad	0	1	2	3	4	5	6
3	Aislamiento emocional	0	1	2	3	4	5	6
4	Desorganización conceptual	0	1	2	3	4	5	6
5	Sentimientos de culpa	0	1	2	3	4	5	6
6	Tensión	0	1	2	3	4	5	6
7	Postura y manierismo	0	1	2	3	4	5	6
8	Grandiosidad	0	1	2	3	4	5	6
9	Humor depresivo	0	1	2	3	4	5	6
10	Hostilidad	0	1	2	3	4	5	6
11	Susplicacia	0	1	2	3	4	5	6
12	Conducta alucinatoria	0	1	2	3	4	5	6
13	Retardo motor	0	1	2	3	4	5	6
14	Falta de cooperación	0	1	2	3	4	5	6
15	Contenido inusual del pensamiento	0	1	2	3	4	5	6
16	Aplanamiento afectivo	0	1	2	3	4	5	6
17	Excitación	0	1	2	3	4	5	6
18	Desorientación	0	1	2	3	4	5	6

**Clave de calificación:**

- 0 Ausente
- 1 Mínimo
- 2 Leve
- 3 Moderado
- 4 Moderadamente grave
- 5 Grave
- 6 Extremadamente grave

**Puntuación total**

anexo 8		LINEA BASE DE CONSUMO DE ALCOHOL					
DIA	LUNES	MARTES	MIER	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
cantidad							
anexo 5		INTENSIDAD DE LA NECESIDAD DE BEBER ( craving)					
DIA	LUNES	MARTES	MIER	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
Fecha							
Intensidad de la necesi- dad de inge- rir alcohol	10	10	10	10	10	10	10
	8	8	8	8	8	8	8
	7	7	7	7	7	7	7
	6	6	6	6	6	6	6
	5	5	5	5	5	5	5
	4	4	4	4	4	4	4
	3	3	3	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	2
	1	1	1	1	1	1	1
anexo 6		REGISTRO DIARIO DE CONSUMO DE BEBIDAS					
DIA	LUNES	MARTES	MIER	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
Fecha							
nota :marcar cantidad de bebida y tipo de mezcla, alcohol, tequila, cerveza, vino de mesa.							
comentarios							

PROGRAMA DE TRATAMIENTO PARA LA DEPENDENCIA AL ALCOHOL

NOMBRE \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_ GRUPO \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE SINTOMAS DURANTE EL TRATAMIENTO

SINTOMAS	INTENSIDAD																											
	LUNES				MARTES				MIÉRCOLES				JUEVES				VIERNES				SABADO				DOMINGO			
	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL	1	2	3	TOTAL
NAUSEA																												
CEFALEA																												
SUDORACION																												
FATIGA																												
NERVIOSISMO																												
INSOMNIO																												
VOMITO																												
ANSIEDAD																												
SOMNOLENCIA																												
SEQUEDAD DE BOCA																												
DEPRESION																												
TENSION																												
EXCESO DE SUENO																												
MALESTAR ESTOMACAL																												
RONCHAS EN LA PIEL																												
FALTA DE CONCENTRACION																												
IRRITABILIDAD																												
AUMENTO DE APETITO																												
DISMINUCION DE APETITO																												
PALPITACIONES																												
TEMBLOR																												
MAREO																												
HORMIGUEOS																												
DESEOS DE TOMAR																												
Otros (especificar)																												
total																												

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo