



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Evaluación del tratamiento combinado de naltrexona y psicoterapia cognoscitiva-conductual en alcohólicos

Tesis

que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

presenta

Irma Teresa Gutiérrez Larios

Comité tutelar

Dr. Jorge Juárez González (Director)

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

Dra. Julieta Ramos Loyo

Asesor

Dr. Felipe Peraza Garay

Guadalajara, Jalisco, marzo de 2005

**A mi esposo Gustavo,
a mis hijos Erhandi, Arturo, Gustavo y Lorena,
con profundo agradecimiento y amor.
Son motivo e inspiración**

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros por sus invaluable enseñanzas.

A mis hijos por su gran talento, sabiduría y amor.

A mi esposo por su prudencia y su compañía.

A mis padres por su formación y su amor a la vida.

A mis hermanos Gustavo y Haydeé, por su solidaridad.

A Guillermina y Joaquín por hacer posible este sueño.

A Jorge por su rigor científico que hizo posible
mi formación como investigadora

A Esmeralda, Julieta, Daniel, Armando y Guillermo quienes contribuyeron
en forma importante a consolidar estos conocimientos.

A mis compañeros del equipo de trabajo de investigación por su incondicional apoyo:
Lorena, Elva, Alejo, Amada, Socorro, Miriam, Liliana, Magdalena y Gloria.

Al Instituto de Neurociencias, a la Universidad Autónoma de Sinaloa
y al Hospital Civil por su hospitalidad y confianza.

A Rafael, Ambrosio, Felipe, Willebaldo, Manuel y Eusebio
por su apoyo y credibilidad.

Al personal de los laboratorios de la Coordinación Universitaria y del Hospital Civil

A todos ustedes todo mi agradecimiento, siempre estarán presentes en mi vida.

Sinceramente

Irma

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. MARCO TEÓRICO	10
3.1. Alcohol	10
3.1.1. <i>Farmacocinética del alcohol</i>	11
3.1.2. <i>Absorción y eliminación</i>	11
3.1.3. <i>Metabolismo del etanol</i>	12
3.2. Alcoholismo	13
3.2.1. <i>Especificaciones</i>	15
3.2.2. <i>Trastornos por consumo de Alcohol</i>	15
3.3. Sistema opioide endógeno	16
3.3.1. <i>Síntesis</i>	17
3.3.2. <i>Biología molecular de los receptores opioides</i>	21
3.3.3. <i>Vías neurales y reforzamiento</i>	23
3.4. Naltrexona	24
3.4.1. <i>La naltrexona como una estrategia farmacológica</i>	25
3.4.2. <i>Estrategias farmacológicas con naltrexona combinadas con psicoterapia conductual</i>	30
3.5. Psicoterapia cognoscitiva-conductual	32
4. JUSTIFICACIÓN	35
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
6. HIPÓTESIS	40
7. OBJETIVOS	41
7.1. <i>Objetivos específicos</i>	41
8. DEFINICIÓN DE VARIABLES	42
8.1. Variables experimentales	42
8.1.1. <i>Variables independientes</i>	42
8.1.2. <i>Variables dependientes</i>	42
8.1.3. <i>Co-variables</i>	42

9. METODOLOGÍA	43
9.1. Diseño	43
9.2. Muestra	43
9.3. Criterios de inclusión	44
9.4. Criterios de exclusión	44
9.5. Instrumentos	44
9.6. Procedimientos	45
9.6.1. Selección de la muestra	45
9.6.2. Conformación de grupos	45
9.6.3. Etapas de tratamiento	46
9.7. Análisis estadístico	50
10. RESULTADOS	51
10.1. Adherencia terapéutica	51
10.2. Gama Glutamil Transferasa	53
10.3. Análisis de síntomas	54
10.3.1. Porcentajes de síntomas por semana	54
10.3.2. Intensidad de los síntomas	54
10.3.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de síntomas entre las semanas 1 y la 12 en ambos grupos de tratamiento	68
10.3.4. Comparación de reportes de síntomas en las semanas de consumo de naltrexona y de descanso en el grupo de tratamiento intermitente	74
10.4. Deseo de beber (craving)	75
10.4.1. Porcentajes de deseo de beber por semana	75
10.4.2. Intensidad del deseo de beber	76
10.4.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de deseo de beber entre las semanas 1 y 12 en ambos grupos de tratamiento	77
10.4.4. Comparación de reportes de deseo de beber en las semanas de consumo de naltrexona y de descanso en el grupo de tratamiento intermitente	77
10.5. Consumo de alcohol	79
10.5.1. Porcentajes de consumo de alcohol por semana	79
10.5.2. Intensidad de consumo de alcohol	79
10.5.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de consumo de alcohol entre las semanas 1 y 12 en ambos grupos de tratamiento	80
10.5.4. Comparación de reportes de consumo de alcohol en las semanas de ingesta de naltrexona y de descanso	81
10.5.5. Intensidad de consumo de alcohol, promedio de copas por semana y días que bebieron	82
10.5.6. Análisis de frecuencia de consumo de alcohol	83
10.5.7. Intensidad de consumo de alcohol en número de copas	84
10.5.8. Razón de momios para medir la probabilidad de ingerir alcohol por grupo	85
10.6. Recaída en el consumo de alcohol	86
11.6.1. Recaída en el consumo de alcohol en el postratamiento	88

11. DISCUSIÓN	90
12. CONCLUSIONES	97
13. ANEXOS	99
14. REFERENCIAS	152

1. RESUMEN

Hay evidencia de que la naltrexona (antagonista opióide) combinada con apoyo psicoterapéutico incrementa la eficacia del tratamiento en alcohólicos. Sin embargo, uno de los problemas es el alto índice de recaídas después del tratamiento y los síntomas colaterales. El objetivo de esta investigación fue comparar la eficacia de los tratamientos intermitente y continuo con naltrexona combinados con la psicoterapia cognoscitiva-conductual en alcohólicos. Participaron 54 sujetos del sexo masculino, entre 20 y 60 años de edad dependientes del alcohol. Fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos de 27 sujetos cada uno. Uno de ellos, fue tratado con 50 mg/día durante 12 semanas (T-continuo) y un segundo grupo, con naltrexona (50 mg/día) en forma alternada durante dos semanas por una sin tratamiento durante un total de 12 semanas (T-intermitente). Ambos grupos tuvieron una sesión psicoterapéutica de 90 minutos una vez por semana. Se midieron los valores de la enzima hepática Gamma Glutamil Transferasa (GGT) antes y después del tratamiento, como un indicador de ingesta crónica de alcohol, además el índice de abstinencia, de recaídas, síntomas colaterales y el impulso imperioso por beber (craving). Los niveles plasmáticos de la enzima (GGT) se decrementaron significativamente después del tratamiento en ambos grupos. Se observó una disminución en el deseo de beber y un aumento en la abstinencia en los dos grupos. Después del tratamiento, el consumo de alcohol tendió a incrementarse, sin embargo, el tiempo de recaída del paciente fue mayor en 4 días en el grupo de T-intermitente que en del T-continuo. Considerando el análisis estadístico de razón de verosimilitud para la razón de momios mostró que puede ser 6 veces más probable que un sujeto del grupo continuo consuma alcohol comparado con el grupo intermitente. Los síntomas colaterales en los que se encontraron diferencias significativas comparando la semana 1 con la 12 en ambos grupos fueron sudoración, insomnio, disminución del apetito y ansiedad; y en el T-intermitente también en depresión, falta de concentración y dolor de cabeza. En general, el grupo con T-intermitente mostró menor grado de sintomatología colateral. Ambos grupos producen

decremento en la conducta de beber, sin embargo considerando el costo beneficio el T-intermitente parece ser una estrategia terapéutica con mayor eficacia.

1.1 ABSTRACT

There is some evidence that naltrexone (Antagonist opioid) combined with psychoterapeutical support increases the efficacy of alcoholics' treatment. However, one of the problems is the high rate of relaps after treatment, as well as the collateral symptoms. The aim of this research was to compare the efficacy of the intermittent and continuous treatment with naltrexone combined with behavioral-cognitive psychotherapy in alcohol abusers. A total of 54 male subjects, ages between 20-60 years of alcohol abusers participated in the study. They were randomly assigned to two groups of 27 subjects each. One of the groups was treated with naltrexone (50 mg/day) alternated two weeks and one without treatment for a total of 12 weeks (intermittent-T): Both groups had a session of 90 min. of psychotherapy once a week. The values of hepatic enzyme Gamma Glutamyl transferase were measured before and after the treatment, as an indicator of chronic alcohol consumption, furthermore the index of abstinence, number of relapses, collateral symptoms, and the imperious impulse of alcohol consumption. The plasma levels of the GGT enzyme decreased significantly after the treatment in both groups. The need of drinking alcohol decreased and increased abstinence in both groups. After treatment alcohol consumption increased, but the time of relapses of the patient was greater 4 days for the intermittent-T compared to continuous-T. Considering the statistical analysis of truthfulness rate for various reasons. Showed that it can be 6 times more probable that a subject of the continuous-T drink alcohol, compared with intermittent-T group. The collateral symptoms that were significantly different comparing week 1 and 12 for both groups were swearing, insomnia, appetite decreasing and anxiety. And the intermittent-T included depression, loss of attention and headache. In general, the intermittent-T group showed lower levels of collateral symptoms. Both groups showed alcohol consumption decreasing, but considering the cost-benefit the intermittent-T seems to be a therapeutic strategy with greater efficacy.

2. INTRODUCCIÓN

El paciente dependiente del alcohol necesita un tratamiento integral de su enfermedad. La búsqueda de un tratamiento integrador en el padecimiento del alcoholismo nos lleva a explorar una de las alternativas más utilizadas en la actualidad la combinación entre el enfoque psicosocial y la farmacoterapia como es el caso de la naltrexona con psicoterapia Cognoscitiva Conductual (O'Malley, S.S., Jaffe, A. J., & Hang, G., 1992; Volpicelli, J. R., Alterman A. I. & Hayashida M. Et al., 1992; Volpicelli *et al.*, 1997; Hyytia, P., Ingman, K., Soini, S.L., Laitinen, J.T., & Korpi, R.E., 1999; Gordis, 2000; Antón *et al.*, 2001, Pekka, 2001).

El aumento en el consumo del alcohol ha situado al alcoholismo como uno de los principales problemas sociológicos y sanitarios de la época actual. El alcoholismo representa un serio problema debido a las dificultades existentes en su tratamiento, por la falta de un conocimiento claro de los mecanismos neurobiológicos asociados a la adicción y a la falta de colaboración de los pacientes al no existir en ellos la conciencia de la enfermedad. En la actualidad, existen diversos enfoques farmacológicos para el tratamiento del alcoholismo, entre los que cabe destacar la administración de precursores de 5-HT y de agonistas serotoninérgicos a nivel central; la utilización de fármacos con actividad agonista o antagonista de los receptores serotoninérgicos postsinápticos; y la administración de fármacos inhibidores de la recaptación de 5-HT. (Overstreet, D. H., Hill, Ch., & McArthur, R., 1996).

Aunque hasta el momento se han ensayado multitud de tratamientos farmacológicos, en la actualidad se considera que las benzodiazepinas o el clorometiazol constituyen los fármacos de elección. Las benzodiazepinas más utilizadas son el diazepam y el clordiazepóxido y existen distintos métodos de tratamiento.

También se han ensayado, aunque con resultados dispares, fármacos como la carbamacepina, el valproato sódico, antagonistas del calcio como el verapamil, o agonistas

adrenérgicos, naloxona, fluoxetina, viqualone, ondansetron y naltrexona (O'Brien, C.P., Eckard, M. J., & Linneilan, V. M., 1995; Overstreet *et al.*, 1996).

La mayoría de los estudios clínicos en los que se ha evaluado la eficacia del disulfiram, el fármaco aversivo más utilizado, reflejan la evolución y creciente sofisticación metodológica de los ensayos clínicos para el tratamiento del alcoholismo. Aunque por lo general, estos estudios indican el efecto beneficioso de este fármaco, únicamente en el 10% de ellos existe un grupo control. Por otra parte, hasta hace relativamente poco tiempo ninguno de los ensayos clínicos realizados con disulfiram era doble-ciego, la mayoría de ellos inicialmente consideraba la información suministrada por el paciente para valorar la abstinencia en la ingesta de alcohol y raramente se comprobaba el correcto cumplimiento de la medicación.

Las propiedades reforzadoras del alcohol que conducen a consumos continuados y repetidos de ingesta voluntaria, se deben parcialmente a la activación del sistema opioide endógeno. Si la ingesta de alcohol es reforzada por este mecanismo, cabe esperar que los antagonistas opioides bloqueen las propiedades reforzadoras del alcohol y disminuyan la ingesta de esta sustancia. Esta hipótesis es coincidente con los resultados de estudios sobre el efecto de agonistas y antagonistas opioides en la conducta de ingesta de alcohol realizados en diversos modelos animales (Altshuler, H.I., Philips, P. E., & Feinhandler, D.A., 1980; Gardell, L. R., Hubbell, C. L., & Reidlarry, D., 1996; Dadvidson y Amit 1997; Davidson, D., Swift, R., & Fitz E., 1996, 1997; Phillips y Wenger, 1997; Hill y Kiefer, 1997; Uktalis de R.M.R., Stromberg, M.F., O'Brien, C.P., & Volpicelli, J.R., 2000; Strother, N. W., Chernet, J. E., Lumeng, L. T., & McBride, J. W. 2001)). En ellos se observa que antagonistas como la naloxona o la naltrexona disminuyen el consumo del alcohol y la auto-administración de alcohol en distintos modelos animales. (Stromberg, M. f., Volpicelli, J. R., & O'Brien, C. P., 1998; Parkes y Sinclair, 2000; Vaan Ree, M. J., Niesink, J.M.R., Wolfswinkel, V. L., Ramsey, F.N., Kornet, M.W.M., Van furth, R. W., 2000 y Quintanilla y Tampier, 2000).

Por otra parte, la disminución de la ingesta de alcohol no se produce por supresión del apetito o por la producción de una reacción aversiva a esta sustancia, sino por bloqueo de las

propiedades reforzadoras del alcohol y/o del *craving*. (Genazzani *et al.*, 1982; Volpicelli, R. J., Clay, L. K., Watson, T. N., & O'Brien, P. C., 1995; O'Brien *et al.*, 1995; Froehlich, 1996; Overstreet *et al.*, 1996; Sinclair, 1996; O'Brien, C.P., Volpicelli, L.A., & Volpicelli, J.R., 1996; Davidson *et al.*, 1996; Waele y Gianoulakis, 1997; Linseman y Le, 1997; Catafau *et al.*, 1999; Hyytia *et al.*, 1999; Van Ree *et al.*, 2000; McCaul, E. M., Wand, G., Stauffer, R., Lee, M. S., & Rohde, A. C., 2001; Guardia *et al.*, 2002).

El perfil de un fármaco potencial para el tratamiento coadyuvante del alcoholismo es el de un medicamento que disminuya el *craving*, o la motivación para beber, y que bloquee las propiedades reforzadoras del alcohol, de forma que tras la ingesta no aparezcan los efectos gratificantes (refuerzo positivo) ni se reduzcan los efectos negativos (refuerzo negativo), produciéndose así una motivación escasa o nula a seguir bebiendo (O'Brien *et al.*, 1996; Froehlich *et al.*, 1996; Overstreet *et al.*, 1996; Waele y Gianoulakis, 1997; Hyytia *et al.*, 1999; McCaul *et al.*, 2001). Además, este fármaco debe estar exento de efectos adversos físicos o psíquicos. La naltrexona cumple todas estas condiciones, observándose que disminuye el *craving*, reduce el número de días de consumo, disminuye la ingesta en individuos con consumos esporádicos de alcohol, presenta una buena tolerabilidad (escasos efectos secundarios) (O'Brien *et al.*, 1996; King, C.A., Volpicelli, R.J., Frazer, A., & O'Brien, P.C., 1997; Las Azadas 1999; Ochoa, M. E., Arias, H. F., & Torres, H. M. A., 2000; Oncken, C., Van, K.J., & Kranzler, R.H., 2001; Kristal, J.H., Cramer, J.A., Krol, W.F., Kirk, G.F. & Rosenhenck, R.A., 2001; Guardia, 2002). No posee efectos psicopatológicos y no presenta hepatotoxicidad. Además en los estudios efectuados, la mayoría de los individuos que realizaron algún consumo de alcohol cumplieron criterios de recaída, mientras que este hecho únicamente ocurrió en un 50% de los casos tratados con naltrexona. Este fármaco disminuye pues el riesgo de recaída, aumentando a su vez las tasas de abstinencia. (Volpicelli *et al.*, 1992; O'malley *et al.*, 1992; Sinclair, 1996; O'Brien *et al.*, 1996; King *et al.*, 1997; Waele y Gianoulakis, 1997; Landabaso, 1997; Hyytia *et al.*, 1999; Catafau *et al.*, 1999; Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ponce, G., & Palomo, T., 2001; Lee *et al.*, 2001; Guardia, *et al.*, 2002; Latt, C. N., Jurd, S., Houseman, J., & Wutzke, E. S., 2002).

La naltrexona está indicada en el tratamiento de la dependencia alcohólica en conjunción con programas de modificación de conducta, de apoyo social y psicoterapéutico. Los estudios con naltrexona se remontan a 22 años atrás, aunque la experiencia clínica con este fármaco en diferentes partes del mundo tiene una antigüedad de 17 años. Las investigaciones realizadas con el antagonista opioide naltrexona en el control del consumo de alcohol se efectuaron inicialmente en ratas y monos (Altshuler *et al.*, 1980; Stromberg *et al.*, 1998; Parkes y Sinclair, 2000; Vaan Ree *et al.*, 2000 y Quintanilla y Tampier, 2000).

No fue sino hasta el año de 1992, en que se reportaron dos estudios realizados en humanos en Estados Unidos. (Volpicelli *et al.*, 1992; O'malley *et al.*, 1992). La administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la naltrexona para el tratamiento del alcoholismo en 1994. Cuando se usa en combinación con psicoterapia, este medicamento disminuye el ansia de beber en muchas personas y ayuda a prevenir que se vuelva a tomar alcohol en forma excesiva. La naltrexona es el primer medicamento aprobado en 45 años para ayudar a los pacientes alcohólicos a que se mantengan sobrios. Muchos estudios han demostrado que la naltrexona reduce el placer percibido por la ingesta de alcohol en las personas, cuando en éstas se encuentran elevados los niveles plasmáticos de β -endorfinas, la naltrexona se une a los receptores opioides disminuyendo el efecto reforzante y por ende la necesidad de ingerir alcohol (Genazzani *et al.*, 1982; Volpicelli *et al.*, 1992; O'malley *et al.*, 1992; Volpicelli *et al.*, 1995; O'malley, S.S., Croup, R.S., Wroblewski, J.M., 1995; O'brien *et al.*, 1995; O'malley, S.S., Jaffe, A.J. & Chang, G., 1996; Moreno y Gutiérrez 1996; Froehlich *et al.*, 1996; Overstreet *et al.*, 1996; O'brien *et al.*, 1996; Sinclair, 1996; Waele y Gianoulakis, 1997; Linseman y Le, 1997; De la Gándara *et al.*, 1999; Catafau *et al.*, 1999; Hyytia *et al.*, 1999; Chick *et al.*, 2000; Van Ree *et al.*, 2000; McCaul *et al.*, 2001; Carreño, 2001; Guardia, 2002; Juárez, 2004).

Volpicelli (1992), O'malley (1992), Kingston y Fuller (2002) y sus colaboradores documentan una disminución en el impulso imperioso por beber alcohol, y de recaídas, así como elevación en la tasa de abstinencia que a la vez reduce las tasas plasmáticas de enzimas hepáticas como la GGT y del cumplimiento terapéutico en los sujetos que recibieron un

tratamiento combinado de naltrexona y terapia comportamental, ambos destacan la mejoría en los eventos mencionados al asociar la farmacoterapia al apoyo psicosocial, los estudios confirmaron la eficacia para disminuir la rapidez de la recaída (Volpicelli *et al.*, 1992 y O'malley *et al.*, 1992).

Antón y colaboradores (2001) refieren la confirmación de la eficacia en los tratamientos citados, específicamente naltrexona y psicoterapia cognoscitiva-comportamental, para disminuir la rapidez de la recaída; evidenciando que el aumento en la velocidad de ésta, parece ser lenta, sin dar muestras de una vuelta inmediata a beber en forma excesiva en la mayoría de los pacientes; como se observa en los estudios con animales. Este autor presume que esta diferencia radica en el apoyo psicosocial, el cual manejado adecuadamente permite la adquisición de habilidades de autocontrol, aún en períodos prolongados (Antón *et al.*, 2001).

En la terapia cognoscitiva conductual el terapeuta ayuda al paciente a aprender nuevas habilidades para hacer frente a los problemas o conductas inadecuadas como el abuso del alcohol. Trabajando el terapeuta estrechamente con el paciente explora los beneficios de la abstinencia y diseña un plan de acción. Esto proporciona un modelo para facilitarle al paciente el desarrollo de nuevas habilidades para afrontar las conductas dañinas (Wolpe, 1983; O'malley *et al.*, 1992; Kadden, R., K. C., Donovan, D., Mont, P., Litt, M., & Hester, R. I., 1995; O'malley, 1996; Lega, L., Caba, V.E., & Ellis, A. 1997; Kristal *et al.*, 2001). La terapia cognoscitiva-conductual permite el desarrollo de habilidades cognoscitivas en el paciente. Éste, debe ante todo, tener conocimiento de sí mismo, de su patología, de su entorno y de las situaciones de riesgo, para así poder adaptar su comportamiento a condiciones adversas, para que no sean más una situación de recaída. Es decir, un aprendizaje de estrategias que permitan hacer frente a la necesidad imperiosa de beber, desarrollando actividades que impliquen abstinencia. En algunos casos la terapia cognoscitiva-conductual se lleva a cabo conforme a las indicaciones del manual para terapeutas del proyecto Match auspiciado por el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA) (Kadden *et al.*, 1995). Ésta consiste en 12 sesiones una vez por semana durante 90 minutos, en grupos de 10 sujetos. Se llevan a cabo en una sala confortable y con privacidad que permiten el buen desarrollo del trabajo (Poch y Ávila, 1998).

Todas estas evidencias motivaron la realización del presente trabajo de tesis. En nuestro país no se han publicado estudios de esta naturaleza, además no se tiene noticias de estudios realizados con estas características con anterioridad. Por estas razones se realizó un tratamiento intermitente con naltrexona como una estrategia alternativa al tratamiento continuo. Con el tratamiento intermitente se quiso reducir o interrumpir los síntomas colaterales indeseables y se buscó elevar la tasa de adherencia terapéutica. Por otra parte, en la medida en que este período de descanso y presumiblemente de mayor bienestar fue asociado a la abstinencia del alcohol se disminuyó la probabilidad de recaída y aumentó el índice de abstinencia una vez que el tratamiento con naltrexona se interrumpió. Con el tratamiento intermitente disminuyó el costo del mismo, ya que resulta oneroso para el presupuesto de muchas familias de la población mexicana. Con estas consideraciones, el tratamiento intermitente, además de tener el mismo éxito en la disminución del consumo de alcohol en relación al tratamiento continuo, resulta menos costoso e incrementa sustancialmente la adherencia al tratamiento.

Otro aspecto que debe resaltarse como producto de este trabajo, es que los síntomas colaterales de los sujetos del grupo de tratamiento intermitente tienen una menor intensidad y la recaída en ellos es más tardía.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se intentó evaluar la eficacia del tratamiento intermitente con naltrexona y compararlo con la del tratamiento continuo, ambos apoyados en la psicoterapia cognoscitiva-conductual. Este tipo de terapia implica al paciente en el control y análisis de su comportamiento alcohólico y aprendizaje de control de angustia, lo que asociado con su tratamiento con naltrexona puede contribuir al logro de la adherencia terapéutica y a elevar la tasa de abstinencia.

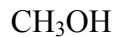
3. MARCO TEÓRICO

3.1. Alcohol

En el pasado y en la actualidad en algunas ocasiones, el alcohol ha sido considerado un “estimulante” pero en realidad es un hipnótico y anestésico. Los seres humanos consumen etanol, aunque acompañados de éste existen residuos de metanol, alcoholes superiores, aldehídos y ésteres, según el contenido de éstos, es el sabor y aroma de las diferentes bebidas alcohólicas.

Características químicas

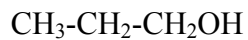
Los alcoholes alifáticos forman una serie homóloga, esta serie inicia con el metanol o alcohol de madera, éste es hidrosoluble en cualquier proporción:



Metanol



Etanol



N-Propanol



I



Isopropanol, etcétera

Conforme alargan la cadena de carbonos, son menos hidrosolubles, el octanol, que se encuentra en un sitio más elevado de la serie, considerados superalcoholes, es casi insoluble (Kalant, 1982).

3.1.1. Farmacocinética del alcohol

La farmacocinética, es la parte medular del estudio biológico del alcoholismo y el alcohol. El equilibrio entre absorción y eliminación, determina el tiempo de las concentraciones en los diferentes tejidos del organismo y en la sangre; lo que ejerce una influencia sobre la intensidad y la duración de los efectos agudos de una dosis de etanol. Los niveles que un fármaco tiene en cualquier tejido se encuentran en un estado constante de flujo, al pasar el producto de un compartimiento a otro por medio del plasma, tanto al ser eliminado del organismo por medio del metabolismo, como por excreción. La farmacocinética es el factor que gobierna la dosificación o la duración del efecto de un fármaco, es decir la interrelación cuantitativa de estos procesos. Cuando la exposición al alcohol es constante, resultan cambios cinéticos que pueden estar acompañados de alteraciones en las enzimas encargadas de metabolizar el alcohol (Kalant y Kassini 1996).

La farmacocinética, depende a su vez de variables fisiológicas como la velocidad constante de absorción, eliminación hepática y renal, volúmenes de distribución (V_d); la vida media, la velocidad constante de eliminación, el estado gradual y promedio de concentración, etc; todas estas variables dependientes de las anteriores (Lawrence, 1998).

3.1.2. Absorción y eliminación

El alcohol se absorbe por difusión simple a través de cualquier mucosa; ello ocurre en el estómago y en el intestino delgado. Posteriormente el alcohol se difunde desde la sangre, a través de las paredes capilares y las membranas de las células al espacio intracelular y se equilibra con el agua corporal; incluido el líquido cefalorraquídeo y la orina. La cantidad de

etanol que se elimina con el aire espirado, el sudor y la orina, puede ser menor que el 5% de la dosis ingerida, el resto es eliminado básicamente por el hígado (Kalant, 1982).

3.1.3. Metabolismo del etanol

El acetaldehído (CH_3CHO) y acetato (CH_3COO^-) son intermediarios en el proceso metabólico del etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). El metabolismo oxidativo del etanol a acetaldehído es catalizada principalmente por NAD. (Dinucleótido de Adenina y Nicotinamida) a través del alcohol deshidrogenasa (ADH). En las personas que abusan del alcohol y las cantidades de éste son muy grandes la oxidación se lleva a cabo a través del MEOS (Sistema Microsomal Oxidante de Etanol) que tiene una K_m (Constante de Michaelis-Menten, cantidad/volumen) más alta. Después, el acetaldehído es oxidado a acetato por el NAD a través del aldehído deshidrogenasa (ALDH). La toxicidad que produce el acetaldehído en el hígado, por un lado se puede entender, porque el metabolito oxidado por la vía MEOS es degradado más lentamente que por la vía ADH. Como éstas, existen algunas otras enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol pero se conoce poco acerca de cómo se lleva a cabo el proceso.

Durante la oxidación del etanol o acetaldehído por la ALDH o ADH, el hidrógeno del substrato es trasladado al cofactor NAD, el cual se reduce a NADH. Hay evidencias de que en la presencia de cantidades normales de las enzimas, la tasa general o velocidad del metabolismo del alcohol es proporcionada por la disponibilidad de NAD. En general, la oxidación de etanol resulta en la producción excesiva de NADH.

La alteración del estado de redox durante el metabolismo del alcohol, es la causa de numerosos procesos metabólicos anormales, como el exceso de producción de ácido láctico y una interferencia en el metabolismo de las catecolaminas (Ross, 1989).

3.2. Alcoholismo

El abuso del alcohol constituye uno de los mayores problemas de salud pública; conlleva complicaciones médicas, psicosociales, laborales y económicas. La dependencia del alcohol hay que tratarla como una enfermedad crónica con frecuentes recaídas. Entre los objetivos del tratamiento se incluyen la abstinencia, la disminución del consumo, de los efectos del alcohol, en la frecuencia y la gravedad de las recaídas, buscando con todo ello la mejoría en la adaptación social.

Para referirnos a la problemática del alcoholismo es necesario dilucidar dentro del trastorno del consumo de sustancias, la dependencia que puede tenerse de ellas, la cual tiene una característica principal de la dependencia que consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que el individuo continuará consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella. Según el DSM IV el diagnóstico de dependencia de sustancias puede ser aplicado a toda clase de ellas a excepción de la cafeína. Los síntomas de la dependencia son similares a todas las categorías de sustancias, pero con algunas de ellas los síntomas son menos patentes incluso pueden no aparecer (Pichot, P., Lopez, I, A.J.J., & Valdez, M.M., 2001)

En farmacología, el término dependencia es preferido sobre el de adicción, ya que este último es más difícil de definir. La dependencia implica un estado fisiológico de neuroadaptación producida por la administración repetida de un fármaco y su establecimiento no implica necesariamente un proceso motivado. El término adicción, aunque no implica necesariamente la adherencia a una sustancia con propiedades comúnmente consideradas como adictivas, si implica un comportamiento activo y motivado (Juárez, 2004).

Aunque no está incluida específicamente en los criterios diagnósticos, la “necesidad irresistible” de consumo (*craving*) se observó en la mayoría de los pacientes con dependencia de sustancias. La dependencia se define con un grupo de 3 o más de los síntomas enumerados a continuación, que aparecen en cualquier momento dentro de un mismo periodo de 12 meses:

En el criterio 1-Tolerancia, se establece que: es la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar la intoxicación (o el efecto deseado) o una notable disminución de los efectos de la sustancia con su uso continuado a las mismas dosis: El grado en que se desarrolla la tolerancia abarca ampliamente según la sustancia. En el criterio 2. La abstinencia es un cambio de comportamiento desadaptativo, con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos que tiene lugar cuando la concentración en la sangre o los tejidos de una sustancia disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades de esa sustancia. Después de la aparición de los desagradables síntomas de abstinencia, el sujeto toma la sustancia a lo largo del día para eliminarlos o aliviarlos (criterios 2b), normalmente desde que se despierta. Los signos y síntomas de abstinencia varían mucho según la clase de sustancia y se proponen distintos criterios diagnósticos para la mayoría de ellos.

Es importante tomar en cuenta los siguientes aspectos que describen al patrón de uso compulsivo de una sustancia, característico en la dependencia de sustancias. Puede ocurrir que el sujeto tome la sustancia en cantidades mayores o durante un período de tiempo más prolongado de lo originalmente pretendido (por ejemplo, el sujeto bebe hasta intoxicarse a pesar de haberse autoimpuesto el límite de una sola bebida) (criterio 3). En el criterio 4 el sujeto puede expresar el deseo persistente de regular o abandonar el consumo de la sustancia. En algunos casos habrá un historial previo de numerosos intentos infructuosos de regular o abandonar el consumo de la sustancia. Es posible que el sujeto dedique mucho tiempo a obtener la sustancia, a tomarla y a recuperarse de sus efectos (criterio 5).

En algunos casos de dependencias de sustancias, todas las actividades de la persona giran virtualmente en torno a la sustancias, todas las actividades sociales, laborales o recreativas pueden abandonarse o reducirse debido al consumo de la sustancia (criterio 6). El sujeto puede abandonar las actividades familiares o los *hobbies* con tal de consumir la sustancia, en privado o estar más tiempo con amigos que tomen la sustancia, también puede ocurrir que, a pesar de reconocer la implicación de la sustancia en un problema tanto psicológico como fisiológico (por ejemplo, graves síntomas de depresión o lesiones de

órganos), la persona continúe consumiendo la sustancia (criterio 7). El aspecto que cabe en la evaluación de este criterio, no es la existencia del problema, sino más bien la imposibilidad de abstenerse del consumo de la sustancia, a pesar de ser consciente de las dificultades que ésta causa (Pichot *et al.*, 2001).

3.2.1. Especificaciones

Con dependencia fisiológica: esta especificación debe usarse cuando la dependencia de sustancias se acompaña de signos de tolerancia (criterio 1) o abstinencia (criterio 2).

Sin dependencia psicológica. Esta especificación debe usarse cuando no existe evidencia de tolerancia (criterio 1) o abstinencia (criterio 2). En estos sujetos la dependencia de sustancias se caracteriza por un patrón de uso compulsivo.

Evaluación. El diagnóstico de dependencia de sustancias exige la obtención de una historia detallada del sujeto y, siempre que sea posible, debe recogerse información adicional de diversas fuentes (informes médicos, de la esposa, los familiares y los amigos íntimos). Además, son útiles los hallazgos de la exploración física y los resultados de las pruebas de laboratorio.

3.2.2. Trastorno por consumo de Alcohol

Dependencia del Alcohol

La dependencia fisiológica del alcohol se reconoce por la demostración de tolerancia o de síntomas de abstinencia. Debido a que la abstinencia de alcohol puede ser desagradable e intensa, los sujetos con dependencia del alcohol pueden continuar consumiéndolo, a pesar de las consecuencias adversas, para evitar o aliviar los síntomas de abstinencia.

En el laboratorio se puede tener un indicador sensible del consumo abundante y prolongado de alcohol, el cual consiste en la elevación (mayor de 300%) de la GGT. Por lo menos un 70% de los sujetos con elevación de la GGT bebe de manera abundante y persistente.

En general el organismo es capaz de metabolizar 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 probables son más intensos al aumentar que al disminuir el nivel de alcohol (Pichot *et al.*, 20001). La dependencia y el abuso del alcohol forman parte de los trastornos mentales de mejor prevalencia en la población general (Pichot *et al.*, 2001).

3.3. Sistema opioide endógeno

El descubrimiento realizado por Zinder y Perten (1973), de unos receptores específicos con muy alta afinidad a la morfina fue el primer avance importante para establecer de forma más clara los mecanismos de acción de los receptores opioides. Posteriormente se inició la búsqueda de una sustancia que fuera producida endogenamente en el organismo semejante a la morfina, que hiciera las veces de un “ligando” para los receptores opioides que se acababan de descubrir. Fueron Kosterlitz y Hughes (1975) quienes identificaron el opioide endógeno, al que caracterizaron químicamente como un pequeño péptido de cinco aminoácidos, al cual llamaron encefalina por encontrarse en el encéfalo. Posteriormente se fueron añadiendo otros ligandos como las endorfinas, un péptido un poco mayor de estructura muy parecida; vienen de una misma molécula precursora la B-lipotropina (Aréchiga, 2001).

Se designa endorfinas más particularmente a los compuestos opiáceos con cadenas largas de 16 a 31 aminoácidos y se reserva la denominación de encefalinas para los compuestos de cadenas cortas de 5 aminoácidos. Sin embargo, el término genérico se emplea indistintamente para los dos debido a que la cadena que constituye una encefalina se halla contenida dentro de la cadena de una endorfina.

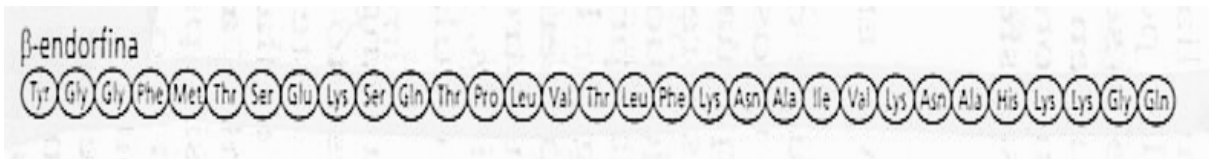


Figura 1. Estructura química de la β-endorfina. (Modificada de Aréchiga, 2001)

3.3.1. Síntesis

La síntesis de las moléculas de los péptidos opioides sigue el plan de hormonas peptídicas en las cuales los aminoácidos son primero ensamblados por los ribosomas en una larga prehormona polipeptídica. Ésta es entonces reducida en el aparato de Golgi a una prehormona algo más pequeña, que es adherida a fragmentos que son péptidos activos y secretados en vesículas. Esta secuencia general ha sido mostrada para aplicar la manufactura de muchos péptidos neuroactivos. Como regla general, la síntesis de neuropéptidos requiere activación de genes, transcripción de DNA y traducción del RNA con el péptido final, siendo transportada desde el sitio de síntesis hasta su liberación (Shepherd, 1994).

De igual forma es necesario recordar la función de los neurotransmisores si queremos adentrarnos a la actividad del sistema opioide endógeno. El descubrimiento realizado por Lowi y Dale ha contribuido a la explicación de estos mecanismos neuronales. Las neuronas liberan en sus terminaciones sustancias químicas específicas, los neurotransmisores, mediante los cuales comunican información a otras células Lowi y Dale (1936). Cuando hablamos de neurotransmisores, es obligado no perder de vista que a cada uno le corresponden moléculas muy específicas, que lo reconocen y que, al unirse a él, inician secuencias complejas de reacciones moleculares que generan la respuesta sináptica (Aréchiga, 1994; Aréchiga, 2001).

Otro de los conceptos acuñados necesario de recordar para efecto de hacer una lectura más comprensible es el de receptor opioide; las similitudes estructurales entre todas las sustancias semejantes a la acción opioide y el descubrimiento del receptor agonista opioide,

mezclados agonista-antagonista, generan el concepto de receptor opioide (Goldstein *et al.*, 1971).

Agonistas y antagonistas farmacológicos son términos con los que es conveniente familiarizarnos, los cuales pueden ser usados para estimular los tipos y subtipos de opioides receptores y mediar para que ocurra o no una respuesta. Parkes y Sinclair (2000) postularon que esto podría ser explicado por el hecho de que los receptores μ y κ son acoplados a diferentes canales de iones (potasio y calcio, respectivamente) (Parkes y Sinclair, 2000). La diferenciación de los agonistas y los antagonistas es fundamental: un neurotransmisor se define como aquella sustancia que posee una acción agonista (como la morfina), mientras que una sustancia que bloquea las acciones de un neurotransmisor es un antagonista (Snyder, 1984).

Los opioides endógenos han sido implicados con el alivio del dolor, con procesos de recompensa del cerebro y con las adicciones. Los comportamientos en los cuales la recompensa juega un papel importante, pueden ser controlados o al menos modulados por opioides endógenos (Van Ree, 2000).

Se ha involucrado al sistema opioide endógeno con la naturaleza hedónica del organismo, ya que, como se sabe, además de tener una acción gratificante (reforzador positivo), tiene una acción analgésica (reforzador negativo) (Juárez, 2004).

Las familias de los receptores opioides son denominados μ , δ y κ y sus ligandos endógenos están representados por β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas, respectivamente. Aunque la síntesis y liberación de los péptidos opioides endógenos está restringida a ciertas estructuras, los receptores tienen una amplia distribución en el SNC. La actividad opioide que más se ha relacionado con los mecanismos de reforzamiento son las β -endorfinas (Juárez, 2004).

Por lo tanto los opioides y los agonistas pueden aumentar el consumo de alcohol mientras que los antagonistas como la naltrexona lo pueden reducir. El antagonista al unirse al receptor bloquea los receptores opioides, está en la membrana y trabaja a partir de segundos mensajeros. Al antagonizar a los receptores se disminuye el *craving*. La naltrexona tiene afinidad con todos los receptores, μ , δ y κ ; los receptores μ son los principalmente implicados en estos mecanismos (Altshuler *et al.*, 1980; O'brien *et al.*, 1995; Waele y Gianoulakis, 1997;).

Se ha demostrado que la naltrexona, antagonista no específico de los opioides endógenos, ocasiona una disminución del consumo de alcohol. Esto sugiere que el alcohol podría estimular la actividad de los componentes del sistema opioide endógeno que interactúan a su vez con los centros cerebrales, origen de un refuerzo positivo y de los efectos gratificantes, que conducen a la búsqueda del consumo de alcohol (Waele y Gianoulakis y 1997).

Los primeros mensajeros son los neuropéptidos y neurotransmisores que señalan la célula designada para modificar sus propiedades, para que responda debe de aceptar o recibir una molécula. El receptor es una macromolécula o una proteína o glicoproteína.

El neuropéptido, debido a su insolubilidad en la membrana del plasma, no puede cruzar, por lo tanto no puede ejercer sus efectos en la superficie celular. Esta interacción entre el ligando del neuropéptido y el receptor de la superficie normalmente produce un cambio en la estructura tridimensional del receptor que activa una cascada de bioeventos químicos en la célula, provocando una modificación de las propiedades celulares. El receptor tiene una afinidad alta con el ligando.

La interacción de un neuropéptido, el primer mensajero, con la superficie del receptor y subsecuente conformación de cambio en el receptor activa a un intermediario de la membrana y una proteína G, la cual activa las enzimas de la membrana que cataliza la producción del segundo mensajero, para regular una gran variedad de funciones celulares. Por endocitosis se

internaliza en la célula el ligando del receptor para detener la acción de éste (Wagner y Chaukin, 1995; Strand, 1999).

Los segundos mensajeros conducen la información traída por los primeros mensajeros, se intercomunican y caen en forma de cascada dentro de la célula (Hammer, 2000).

Dentro de los mecanismos de acción de los receptores opioides, la sinapsis peptidérgica comienza en la neurona presináptica con la síntesis, almacenaje y liberación del péptido opioide. Los diferentes tipos de receptores se encuentran como si todos estuvieran en una neurona postsináptica, y cada una es específica para diferentes tipos de neuronas postsinápticas.

El receptor μ es definido por el hecho de que preferencialmente se liga a la morfina y su antagonista naxolona, con una constante de disociación o equilibrio (k_d), de alrededor 1 nM. La activación de este receptor lleva, a través de un segundo sistema mensajero AMPc, a abrir canales de K^+ , que reduce la excitabilidad y el rango de acción de impulso de la célula o neurona postsináptica. El receptor sigma similarmente abre canales de K^+ ; esto se diferencia del receptor μ en que tiene diferentes características para los agonistas, particularmente las encefalinas. El receptor κ , preferencialmente se une a la sustancia endorfina (DN). La activación de este receptor lleva a un cierre de canales de Ca^{2+} y una reducción en Ca^{2+} corriente. Esto tiene el efecto de acortamiento de impulsos de Ca^{2+} y reduce la cantidad de receptores arrendados desde la célula postsináptica. Entonces, diferentes tipos de receptores pueden lograr efectos similares en la excitabilidad de la célula y la liberación del transmisor, controlando diferentes canales iónicos. Estas acciones no son únicas en los péptidos opioides; ellos son también producidos por acetilcolina y monoaminas en diferentes células. Los péptidos opioides pueden también actuar sobre receptores presinápticos en algunas sinapsis, para la modulación de canales presinápticos de Ca^{2+} (Shepherd, 1995; Van Ree *et al.*, 2000).

Diferentes estudios que se han realizado hablan de que han sido apartados cerca de 20 diferentes tipos de péptidos opioides los cuales son ligandos endógenos para receptores opioides. Generalmente cada péptido cae dentro de una de las tres categorías: endorfinas,

encefalinas y dinorfinas. Cada uno de estos tipos de opioides es codificado por un gen sencillo que produce una proteína precursora. Después de la degradación enzimática, el receptor queda listo para actuar ligándose específicamente. En términos amplios las endorfinas tienden a ligarse con el receptor μ y ϵ , las encefalinas con el δ y las dinorfinas con el κ .

Algunos estudios también revelaron que algunos efectos atribuidos al receptor sigma podían no ser bloqueados por naloxona y no lo consideraron el tipo de opioide clásico. Los científicos, generalmente consideran que los receptores μ , δ , κ y ϵ representan las cuatro clases de receptores opioides (Genazzani *et al.*, 1982).

3.3.2. *Biología molecular de los receptores opioides*

Los receptores opioides pueden ser clasificados en una subfamilia de genes basada en una estructura genómica y secuencias homólogas. μ , δ , κ , tienen una familia de 7 receptores, comparten un alto grado de aminoácidos con el aproximadamente 60% de residuos idénticos. Para su estudio se clonó el DNA del opioide δ del cerebro humano. El R. κ es una proteína de 380 aminoácidos. En un 60% es idéntica la secuencia del R. δ . κ tiene alta afinidad con el antagonista κ dinorfina y baja con δ y μ encefalinas.

POMC ayuda a producir el péptido opioide β -endorfina, incluyendo la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona b-lipotrópica y la hormona simultánea. Dentro del cerebro adulto, β -endorfina exhibe más alta afinidad para los tipos de receptores opioides μ y δ . Aunque otros han encontrado que estos péptidos podrían actuar como antagonistas opioides. Dentro del desarrollo del cerebro, estos péptidos tienen afinidad significativa y podrían actuar como opioides agonistas.

Péptidos opioides endógenos, son los primeros registros neuroquímicos en aparecer en el desarrollo del cerebro. Una rápida diferenciación y un proceso de crecimiento son observados dentro de estas células. Tales datos, sugieren un rol potencialmente importante para péptidos opioides en el desarrollo neural (Leslie y Loughlin, 2000).

Entonces, el conocimiento de la distribución neuroanatómica de los receptores opioides subtipos μ , δ y κ , es importante para el entendimiento de los efectos opioides y su mecanismo de acción. El significado funcional de los receptores μ y κ se ha construido según la localización diferencial neuroanatómica. Los receptores μ y en menor extensión los κ han sido encontrados en áreas relacionadas con el procesamiento sensorial de la información visual. μ y κ juegan un rol importante en la integración sensorial. δ está más limitada en su distribución pues se encuentra en el bulbo olfatorio y la amígdala. Altas concentraciones de receptores δ en la corteza y el *striatum*, receptores μ en las capas intermedias de la corteza, el sistema nigroestriado y el tálamo y moderadas concentraciones de receptores κ en la corteza y el *striatum*, sugieren que los receptores μ y δ y alguna extensión de receptores κ , son importantes en la integración de información sensorio motor. Igualmente sugieren que los receptores κ y una extensión menor de receptores μ , son importantes en la regulación de la secreción de la hormona pituitaria hipotalámica y en los comportamientos homeostáticos como la cantidad de comida y agua, el comportamiento reproductivo y la regulación de la temperatura (Hammer, 2000).

Los substratos fisiológicos que regulan los opioides neuropéptidos endógenos, sirven como mecanismo natural para la producción de analgesia. La adicción al alcohol puede inducir su dependencia a través de un mecanismo que involucra receptores opioides y péptidos opioides.

3.3.3. *Vías neurales y reforzamiento*

Para hablar de una conducta adictiva por lo general es necesaria la mediación de fármacos, los que pueden corresponder a una gran variedad estructural, considerando su bioquímica, tienen receptores distintos, actúan sobre diferentes estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC) y sus mecanismos de acción no son iguales. Aún así, tienen acciones comunes en algún punto de la vía mesolímbicocortical dopaminérgica, sustrato neurobiológico asociado a conductas gratificantes y de reforzamiento en los individuos. Son de particular importancia en la

consideración del aspecto emocional asociado a la dependencia de una sustancia ya que este núcleo recibe e integra información de la amígdala, área entorrinal, corteza del cíngulo e hipocampo, entre otras regiones del lóbulo temporal. Las proyecciones de la vía mesocortical de la corteza prefrontal son también de particular interés, ya que esta última está involucrada en conductas de planeación, atención y motivación, lo cual podría estar relacionado con la conducta de búsqueda (*craving*) de las sustancias de las cuales se ha creado dependencia (Juárez, 2004).

Aunque la síntesis y liberación de los péptidos opioides endógenos está restringida a ciertas estructuras, los receptores tienen una amplia distribución en el SNC. La actividad opioide que más se ha relacionado con los mecanismos de reforzamiento son las β -endorfinas. Además de sus efectos inhibitorios sobre neuronas GABAérgicas, se ha descrito que los fármacos con actividad opioide tienen acción directa sobre el núcleo accumbens y otras estructuras del sistema límbico, lo cual le confiere a la actividad opioide un mecanismo de reforzamiento no dependiente de la acción dopaminérgica generada en el área tegmental ventral. Se conoce que el consumo de alcohol en la etapa aguda produce un incremento importante de opioides endógenos, fenómeno a través del cual se ha explicado el efecto reforzante del alcohol. Es decir, se incrementa la liberación de β -endorfinas, éstas a su vez actúan inhibiendo la acción de las neuronas GABAérgicas en el área tegmental ventral, las cuales ejercen una acción inhibitoria sobre la liberación de dopamina por neuronas de esta área. De esta manera, la inhibición de la inhibición GABAérgica produce liberación de dopamina (DA) activando el sistema mesolímbico a través de las aferencias del área tegmental ventral al núcleo accumbens, el cual, como se había mencionado, modula información relacionada con el sistema límbico y aspectos motivacionales. La activación dopaminérgica en este sistema, como sabemos, tiene un efecto gratificante (Juárez, 2004).

Muchos estudios han demostrado que la naltrexona reduce el placer percibido por la ingesta de alcohol en las personas, cuando en éstas se encuentran elevados los niveles plasmáticos de β -endorfinas, la naltrexona se une a los receptores opioides disminuyendo el efecto reforzante y por ende la necesidad de ingerir alcohol (Genazzani *et al.*, 1982; Volpicelli

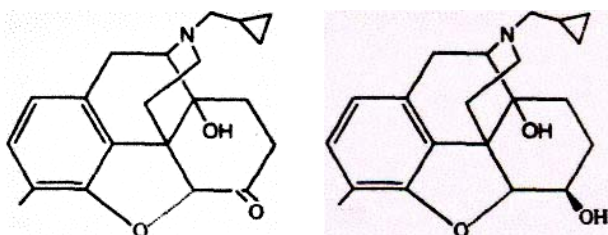
et al., 1992; O'malley *et al.*, 1992; Volpicelli *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1996; Moreno y Gutiérrez, 1996; De la Gándara *et al.*, 1999; Chick *et al.*, 2000).

3.4. Naltrexona

Los estudios con naltrexona se remontan a 22 años atrás, aunque la experiencia clínica con este fármaco en diferentes partes del mundo tiene una antigüedad de 17 años.

La naltrexona fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1994, para el tratamiento del alcoholismo. Es el primer medicamento aprobado en 45 años para este fin. La naltrexona está indicada en el tratamiento de la dependencia alcohólica en conjunción con programas de modificación de conducta, de apoyo social y psicoterapéutico, siendo estos programas un componente esencial en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica al disminuir el ansia o deseo por beber. En muchas personas ayuda a prevenir que se vuelva a tomar alcohol en forma excesiva. Hay evidencia en estudios realizados con humanos de que la naltrexona combinada con apoyo psicoterapéutico incrementa la eficacia del tratamiento (Volpicelli *et al.*, 1992; O'malley *et al.*, 1992; Volpicelli *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1996; Gordis, 2000; Antón *et al.*, 2001).

Biotransformación de la naltrexona



OH
OH
Naltrexona
6-β-Naltrexol

Figura 2. La estructura molecular para la naltrexona y su metabolito mayor, 60-nal-trexol (King, 1997)

3.4.1. La naltrexona como una estrategia farmacológica

La utilización de naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol se basa en la teoría que presupone que, con la ingesta del fármaco, en el paciente se produce una liberación de β endorfinas que, al unirse a receptores opioides y neuronas dopaminérgicas del núcleo acumbens generan el efecto gratificante por medio de la recompensa (King, 1997).

Se acepta que la acción farmacológica de la naltrexona impide la gratificación que se observa como consecuencia de la ingesta de alcohol. El efecto de la naltrexona sobre los receptores opioides debe traducirse clínicamente en una disminución de la necesidad imperiosa por beber (*craving*) evitando la pérdida de control en el consumo de la bebida alcohólica. Así como facilitando la adquisición de la abstinencia y el mantenimiento de la misma. (O'malley *et al* 1992; Volpicelli *et al* 1992; Volpicelli *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1995; O'malley *et al.*, 1996; Volpicelli, 1997; De la Gándara *et al.*, 1999; Antón *et al.*, 2001).

La demostrada participación del sistema opioide en el abuso de alcohol ha situado a naltrexona, antagonista de los receptores opioides, en un lugar estelar del abordaje terapéutico en el manejo del paciente con dependencia alcohólica. Los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos han revelado que este fármaco, a dosis única de 50 mg/día, reduce significativamente el deseo de beber, la cantidad de alcohol consumido, el número de días de ingesta alcohólica y las recaídas, favoreciendo por tanto el cumplimiento final (Guardia, 2002).

La naltrexona debe ser tomada voluntariamente para que sea eficaz y requiere un seguimiento estrecho para garantizar el cumplimiento. La naturaleza del tratamiento depende de la gravedad del problema de alcoholismo de la persona y de los recursos que están disponibles en su comunidad. En lo posible, el tratamiento puede incluir desintoxicación: es decir, el proceso de eliminar alcohol del organismo sin peligro. La falta de adherencia al tratamiento con naltrexona parece estar asociado a los efectos colaterales indeseables que manifiestan los pacientes al consumir el fármaco. Los síntomas que son reportados con mayor

frecuencia son náuseas, vómitos, y con menor, cefaleas, cansancio, depresión, exantemas y disminución en el estado de alerta. (Volpicelli *et al.*, 1995; Berg, B. J., Pettinati, H. M. & Volpicelli, J. R., 1996; O'brien *et al.*, 1996; King *et al.*, 1997; Oncken *et al.*, 2001).

Aún así, en los pacientes que no interrumpen su tratamiento disminuye el efecto gratificante del alcohol en el cerebro al bloquear los receptores opioides; lo que le permite ser una estrategia farmacológica en la dependencia del alcohol. John David Sinclair (1999), investigador del Instituto Nacional de Salud Pública de Finlandia, parte del hecho de que el alcohol actúa en el cerebro reforzando el hábito y el deseo de su consumo. Sus investigaciones han demostrado que el mecanismo de refuerzo que produce el alcohol es similar al de la morfina, por lo que un antagonista de los receptores opiáceos puede bloquearlo. En su artículo “La naltrexona reduce la ingesta etílica, sin exigir la abstinencia” (1999), muestra evidencias de que es un fármaco eficaz para la rehabilitación de adictos alcohólicos bien motivados (Sinclair, 1996).

En la actualidad se están realizando estudios con el objetivo de identificar el tipo de pacientes alcohólicos en los que la naltrexona pueda presentar mayor eficacia, la dosis y la duración óptima del tratamiento y el uso combinado de otros tipos de terapias y fármacos.

Se encontraron diferencias importantes en la posibilidad de recaer en el consumo de alcohol, en la proporción de sujetos que beben y la proporción de días de consumo. El tratamiento combinado es eficaz pues disminuye el “deseo imperioso de beber” la pérdida del control sobre la bebida y las recaídas, pudiendo el fármaco actuar como previsor en situaciones de alto riesgo.

La naltrexona ha demostrado en los estudios occidentales ser un fármaco útil en programas de tratamientos para los pacientes alcohólicos. Sin embargo se tienen evidencias de que en otras partes del mundo también ha habido buenos resultados, como es el caso de un estudio realizado en Asia por Lee y colaboradores (2001). “Naltrexone in the treatment of male alcoholics- an effectiveness study in Singapore”. En este estudio se informa que es el primero

en su eficacia y utilidad en una región asiática (Lee *et al.*, 2001). Este estudio fue diseñado para permitir evaluar la actuación de la naltrexona bajo condiciones clínicas rutinarias pero con sujetos seleccionados por su probable cumplimiento. Se seleccionaron 53 pacientes masculinos dependientes del alcohol admitidos en el Centro de Tratamiento en el Hospital Woodbridge, en Singapur. A dichos pacientes se les suministró durante 12 semanas una dosis de 50 mg por día. Los resultados sugieren que la naltrexona puede ser una ayuda eficaz y segura en el tratamiento de los pacientes asiáticos dependientes del alcohol. Otras de las estrategias farmacológicas que se han estudiado, se refieren a la combinación de la naltrexona con otros fármacos, entre estos estudios se encuentra el de Nassima y Bankole (2001). Nassima y colaboradores llevaron a cabo el estudio “Combining ondansetron and naltrexone reduces craving among” en el que establece que la combinación de ondansetron (5-HT₃) y naltrexona, parece actuar sinérgicamente para mejorar los resultados de los que beben tempranamente y de los alcohólicos de un subtipo de alcohol caracterizado por un problema de bebida desarrollado con anterioridad, conductas antisociales, carga familiar fuerte y predisposición a la enfermedad biológica. Probablemente la medicación neutraliza el reforzamiento durante la activación central de 5 HT₃ y el sistema de opioides endógenos (Nassima, A-D., Bankole, A. J., Prihoda, T.J., & Hargita, I.D., 2001).

Los adelantos de la neurociencia han implicado valorar los neurotransmisores dentro de la senda mesocorticolímbica que media el reforzamiento asociado con el abuso. Los diseños de medicaciones selectivas en el sistema neuronal pueden demostrar eficacia en el tratamiento del alcoholismo. Algunos alcohólicos pueden poseer una predisposición biológica a la enfermedad, los alcohólicos biológicamente vulnerables pueden esperar beneficios de medicaciones específicas conjuntas, para corregir o mejorar las anormalidades subyacentes. De igual modo, las mejoras en la estandarización del volumen de tratamientos psicosociales a través del uso de manuales ha introducido el concepto de “una dosis de psicoterapia” (Bankole y Nassima, 2000). Ha planteado la pregunta del potencial para la sinergia e incluso la interacción contraproducente con la dosis del fármaco, una terapia punitiva.

Sobre la eficiencia de tratamientos en la dependencia del alcohol se informa que los tratamientos con apoyo psicosocial combinados con medicación del antagonista opioide naltrexona, han sido de los más útiles. En un estudio que realizaron Antón y colaboradores (2001), “Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism”, presentaron los datos evaluados de los sujetos dependientes del alcohol, quienes se sometieron a tratamiento con naltrexona o placebo junto con la terapia conductual cognoscitiva, durante 14 semanas. Los resultados fueron que de los 131 sujetos evaluados durante la fase del tratamiento, se demostró que al final del mismo, la naltrexona era más eficaz (Antón *et al.*, 2001).

Enoch Gordis (2000), director de NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Dependence) del NIH (National Institutes of Health), aseguró que se demuestra una vez más la eficacia de agentes farmacológicos para aplicarlos a tratamientos estándar contra el alcoholismo. Los antagonistas opioides pueden prevenir los efectos reforzadores del consumo de alcohol. Esta revisión sistemática se llevó a cabo para determinar la efectividad de antagonistas opioides para atenuar o prevenir la recaída en los pacientes alcohólicos (Medline, Embase, Cinahl y Cochrane Controlled). Los participantes eran personas con diagnóstico de dependencia del alcohol. Los tratamientos farmacológicos utilizados fueron naltrexona (NTX), nalmefene (NMF) y otros antagonistas opioides. Fueron considerados el consumo de alcohol, la duración de abstinencia y los tratamientos psicosociales. Los resultados indican que en el tratamiento de 3 meses con naltrexona se observan beneficios en tres aspectos: el número de pacientes que vuelven a beber, porcentajes o número de días bebiendo, el número de bebidas ingeridas (Gordis, 2000).

El tratamiento de naltrexona para la dependencia del alcohol ha sido asociado con eventos adversos que pueden limitar su efectividad según lo establecen los autores Oncken y colaboradores (2001) en su estudio: “Adverse effects oral naltrexone: analysis of data from two clinical trials psychopharmacology” (Oncken *et al.*, 2001). Este estudio publicado en Estados Unidos, se encarga de examinar la relación de la conducta de beber, el cumplimiento de la medicación y la adherencia al tratamiento de naltrexona para la prevención de la recaída.

Estudio que se realizó con 92 sujetos hombres, 31 recibieron medicación de naltrexona un comprimido diario de 50 mg, durante 7 semanas consecutivas, es importante mencionar que en este grupo había comorbilidad de trastornos por cocaína. Otros (61) recibieron aparte del placebo, el comprimido de naltrexona de 50 mg al día. Se supervisaron los efectos adversos severos o moderados, fueron categorizados como neuropsiquiátricos (NP) o gastrointestinal. Y los resultados fueron que del grupo de NP los eventos adversos ejercieron una pequeña influencia en el cumplimiento de la medicación pero disminuyó directamente el tiempo de permanencia en el estudio. En contraste había un impacto significativo en el caso del otro grupo.

En el 2000, Chick y colaboradores, publicaron un estudio llamado: “A Multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse” en el que establecen la comparación entre los sujetos de dos grupos con naltrexona y el tratado con placebo. El estudio multicéntrico se realizó con pacientes que fueron distribuidos en dos grupos, uno tratado con naltrexona y el otro con placebo, durante 3 meses, tomando un comprimido diario de 50 mg, con una apariencia idéntica durante 12 semanas. Esta muestra fue de hombres y mujeres de 18 a 65 años que cumplieran con los criterios de dependencia o abuso de alcohol elegidos para el estudio (Chick *et al.*, 2000). De los 175 pacientes que entraron al tratamiento, 85 de ellos recibieron placebo y 90 naltrexona. Los análisis de orina revelaron la concentración del metabolito 6- β naltrexol, lo que permitió saber qué pacientes habían discontinuado el tratamiento durante las primeras 6 semanas. Se observó una disminución significativa de los niveles de GGT en el grupo de tratamiento con naltrexona con respecto al otro grupo; el impulso más fuerte por beber se observó entre los grupos en las 10 y 12 semanas de tratamiento. En este estudio se demostró que el consumo de naltrexona durante 12 semanas ayuda a los pacientes a reducir el consumo de alcohol y aporta información muy valiosa que reafirma los resultados obtenidos por otros autores, además de que introduce algunos aportes en cuanto a la objetividad de los resultados al verificar lo que se refiere al metabolito 6-beta naltrexol para ver qué sujetos abandonaron el tratamiento. Menciona también los síntomas colaterales que se asocian al consumo de naltrexona.

Fue el doctor J. Guardia Serecigni (2000) quien realizó un ensayo clínico durante 12 semanas en el Hospital de San Pablo, con el fin de verificar este fármaco y demostrar la reducción de la tasa de recaídas, pues ya se habían realizado estudios en otro país (Estados Unidos), demostrando que las personas que han tomado naltrexona permanecen más tiempo en tratamiento y la cantidad de la ingesta de alcohol se reduce. En este estudio la tasa de recaída fue del 18.8% con naltrexona (Guardia, 2002).

3.4.2. Estrategias farmacológicas con naltrexona combinadas con psicoterapia conductual

En la última década se ha promulgado el interés científico en el desarrollo conjunto de terapia farmacológica y psicoterapia conductual para el tratamiento del alcoholismo. La investigación de la naltrexona en alcohólicos en otra de sus vertientes se encarga de ver si la terapia de técnicas para el manejo de habilidades mejora los resultados a largo plazo en comparación con la terapia de apoyo, O'malley y colaboradores en 1996 en su estudio "Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy alcohol dependence", escogieron al azar 80 de 97 sujetos para recibir el tratamiento, se les suministró un comprimido diario de naltrexona o placebo una vez al día durante 12 semanas, con un seguimiento de 6 meses. Se observó una mayor abstinencia en los sujetos del grupo de naltrexona (O'malley *et al.*, 1995).

Volpicelli (1992) y O'malley (1992), documentan disminución en el impulso imperioso por beber, y de recaídas, así como elevación en la tasa de abstinencia que a la vez reduce las tasas plasmáticas de enzimas hepáticas como la GGT y del cumplimiento terapéutico en los sujetos que recibieron un tratamiento combinado de naltrexona y terapia comportamental, ambos destacan la mejoría en los eventos mencionados al asociar la farmacoterapia al apoyo psicosocial, los estudios confirmaron la eficacia para disminuir la velocidad de la recaída (Volpicelli *et al.*, 1992 y O'malley *et al.*, 1992).

Antón (2001) refiere la confirmación de la eficacia en los tratamientos citados, específicamente naltrexona y psicoterapia cognoscitiva-comportamental, para disminuir la velocidad de la recaída; evidenciando que el aumento en la velocidad de ésta, parece ser lenta,

sin dar muestras de una vuelta inmediata a beber en forma excesiva en la mayoría de los pacientes; como se observa en los estudios con animales. Este autor presume que esta diferencia radica en el apoyo psicosocial, el cual manejado adecuadamente permite la adquisición de habilidades de autocontrol, aún en períodos prolongados de tiempo (Antón *et al.*, 2001). En la terapia cognoscitiva conductual el terapeuta ayuda al paciente a aprender nuevas habilidades para hacer frente a los problemas o conductas inadecuadas como el abuso del alcohol. Trabajando el terapeuta estrechamente con el paciente explora los beneficios de la abstinencia y designa un plan de acción. Esto proporciona un modelo para facilitarle al paciente el desarrollo de nuevas habilidades para afrontar las conductas dañinas (Wolpe, 1983; O'malley *et al.*, 1992; Kadden *et al.*, 1995; Lega *et al.*, 1997).

La terapia cognoscitiva-conductual permite el desarrollo de habilidades cognoscitivas en el paciente. Esta terapia se lleva a cabo conforme a las indicaciones del manual para terapeutas del proyecto Match auspiciado por el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA). La cual consiste en 12 sesiones, cada una de ellas se efectúa una vez por semana durante 90 minutos, en grupos de 10 sujetos. Se llevan a cabo en una sala confortable y con privacidad que permiten el buen desarrollo del trabajo (Kadden *et al.*, 1995; Mayoral, 1995).

En la actualidad se están realizando estudios con el objetivo de identificar el tipo de pacientes alcohólicos en los que la naltrexona pueda presentar mayor eficacia, la dosis y la duración óptima del tratamiento y el uso combinado de otros tipos de terapias y fármacos, como es el caso del trabajo que presentamos.

3.5. Psicoterapia cognoscitiva-conductual

En esta clase de terapia el paciente debe ante todo tener conocimiento de sí mismo, de su patología, de su entorno y de las situaciones de riesgo, para así poder adaptar su comportamiento evitando recaer en el consumo del fármaco. Es decir, un aprendizaje de estrategias que permitan hacer frente a las ganas y las necesidades imperiosas de beber, desarrollando actividades de ocio que impliquen abstinencia.

Sesión 1. Introducción de entrenamiento de habilidades

Esta sesión tiene 2 propósitos: establecer *rapport* con el paciente e introducirlo al razonamiento en el que se fundamenta la práctica de habilidades de afrontamiento. Se explica el propósito de la reunión: conocer al paciente, tener idea de sus patrones de consumo. Se habla sobre el compromiso que el paciente debe tener ante el tratamiento y se establece un contrato del mismo.

Sesión 2. Vencer el deseo y los impulsos por beber

El paciente debe ver el deseo por beber como algo natural que no es malo. Debe de saber que puede presentarse una y otra vez y estar preparado para vencerlo cuando ocurra, ya que este es temporal. Se presenta por tiempo limitado y luego muere como una ola.

Sesión 3. Manejo de pensamientos acerca del alcohol y la bebida

Los alcohólicos restablecidos necesitan estar conscientes de un estado de la mente que puede predisponerlos a una recaída, tal estado se caracteriza por ciertas actitudes y procesos de pensamiento peligrosos porque indican a los alcohólicos a disminuir su vigilancia.

Sesión 4. Solución de problemas

En esta sesión se analiza con los pacientes los problemas presentados en situaciones donde ocurrió la bebida, situaciones que sólo aparecen cuando han dejado de beber, y se trabaja también con la dificultad para desarrollar actividades para mantenerse sobrios, buscando las estrategias de solución.

Sesión 5. Habilidades para rechazar la bebida

Se entrena a la persona para decir no en las invitaciones de bebida de manera asertiva, para que pueda hacer frente a la presión social. Se elabora una lista de las situaciones frecuentes y de sujetos específicos que representen un alto riesgo para su sobriedad. Se realiza un cambio de roles de rechazo de tomar.

Sesión 6. Planeación, emergencia y vencimiento de recaídas

Se analizan los eventos que presiden a la recaída, para reducir la probabilidad de repetición. Se proporciona al paciente un plan de emergencia personal.

Sesión 7. Situaciones aparentemente irrelevantes

Se trabaja en el reconocimiento de pensamientos aparentemente irrelevantes, comportamientos y situaciones que pueden culminar en situaciones de alto riesgo; evitar racionalizaciones o minimizaciones de riesgo.

Sesión 8. Introducción a la asertividad

Se busca determinar el pensamiento o medio que me detiene a ser asertivo, ver probabilidad de consecuencias negativas, evaluación de catástrofe e identificación de reglas.

Sesión 9. Recibiendo críticas

En esta sesión se le pide al paciente que haga el rol de crítico de la bebida y el terapeuta de dependiente.

Sesión 10. Incremento de actividades agradables

La meta de esta sesión es de fomentar en el cliente la inclinación a participar en actividades que son agradables para proveer un comportamiento constructivo alternativo al uso de alcohol y ayudarlo a vencer el ansia de beber.

Sesión 11. Daños y repercusiones en la salud provocadas por el alcohol (Diapositivas)

Sesión 12. Meditación guiada: perdón profundo

En esta sesión se lleva a cabo un ejercicio mental para perdonar a las personas por las cuales se tiene resentimiento o problemas interpersonales (Ellis, 1983; Kadden *et al.*, 1995; Mayoral, 1995).

4. JUSTIFICACIÓN

Según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de las Adicciones (1999) el uso y abuso de bebidas alcohólicas y el alcoholismo se constituyen en la problemática de adicción más importante en nuestro país. El alcoholismo es considerado un grave problema de salud pública con repercusiones en el ámbito individual, familiar, escolar, laboral y social (De la Fuente, et al; 1997; Frenk-Mora *et al.*, 1999).

En las estadísticas proporcionadas por la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2002) se observa que, en México, 13,581,107 de hombres y 10,314,325 de mujeres de 18 a 65 años de edad han bebido durante el último año, es decir que se reconocen como bebedores actuales un 72.2 % de los Hombres y el 42% de las mujeres son bebedores frecuentes (nivel alto). El 3.9 % de los hombres y 0.9 % de las mujeres y beben consuetudinariamente el 12.4% de los hombres y el 0.7% de las mujeres.(Frenk-Mora *et al.*, 2000

El abuso del alcohol también puede causar cirrosis hepática, problemas en el sistema inmunológico, daño cerebral, y hasta puede dañar al feto durante el embarazo. Además, beber alcohol aumenta el riesgo de muerte por accidentes automovilísticos, durante actividades recreativas y en el trabajo. También aumenta la probabilidad de homicidios y suicidios. En Sinaloa, 66 de cada 100 personas mayores de 12 años han consumido alcohol alguna vez en la vida, 26 de cada cien se embriagaron durante el último año y 11 de cada 100 son dependientes del alcohol. La tercer causa de muerte la ocupan los accidentes, la sexta corresponde a los homicidios y la octava, la ocupa la cirrosis y otras enfermedades del hígado (SISVEA, 2003) (Gómez, 1997, 2000) (González, 2000) (Borges, Borges, L.G., Mondragon, L., Casanova, E., Rojas, J., Zambrano, C.J., Cherpitel, I., & Gutiérrez, 2003).

A pesar de las altas cifras de consumidores que abusan del alcohol, son pocos los alcohólicos que buscan ayuda en nuestro país. De acuerdo con los datos proporcionados por la ENA (1998), entre la población general sólo 1 de cada 3 personas que presentan dependencia al alcohol acuden a solicitar ayuda para la solución a sus problemas. En Estados Unidos, se

reporta que dentro de las nuevas propuestas de tratamiento para el alcoholismo se recibe a más de 70,000 norteamericanos al día (Antón, 2001) (Gordis, 2000). Estos datos presentan un fuerte contraste con lo que sucede en nuestro medio. Aquí, el personal de las diferentes instituciones de salud refiere la dificultad existente para la atención del paciente alcohólico. Las razones de tal dificultad son la escasa conciencia de enfermedad del paciente y del personal de salud y falta de programas y de recursos suficientes para atenderlos adecuadamente.

En un estudio realizado por Mariño y colaboradores (1997) en el Instituto Nacional de Psiquiatría, respecto a los pacientes que acuden a pedir ayuda por su problema de abuso de alcohol, se encontró que entre los servicios más socorridos fue el de Alcohólicos Anónimos. El 91% de los pacientes han recurrido a este servicio. En los últimos cinco años, este porcentaje rebasa con mucho los otros servicios o centros a los que han ingresado, pues el que más se le acerca es el ofrecido en prisión, con un 27% y el de algún representante de alguna religión con un 16.6%. Con un porcentaje bastante menor se encuentra el psiquiatra consejero o terapeuta (8.1%). Estos datos nos ilustran la escasa incidencia con la que acuden los pacientes que tienen problemas relacionados con su forma de beber, con los profesionales de la salud especializados para atender este tipo de problemática, lo que refleja la necesidad urgente de implementar estos servicios y otras estrategias terapéuticas que hayan mostrado su eficacia en otros países. Además se requiere de una adecuada difusión de las opciones terapéuticas disponibles y la toma de conciencia de los beneficios que pueden reportar a nivel individual, familiar, laboral y social. Dilucidar cuáles de los tratamientos vigentes actualmente, reportan un mayor beneficio en los pacientes alcohólicos, es una tarea de primordial importancia, dado que esto se puede traducir en una disminución de costos y de los daños provocados por el abuso del alcohol (Mariño, M. del C., Medina-M. M. E., Escotto, V. J., & De la Fuente, J. R., 1997; Medina-Mora, *et al.*, 1999).

Algunas personas se pueden recuperar sin ayuda, la mayoría de los pacientes alcohólicos necesitan ayuda para recuperarse de esta enfermedad. Con apoyo y tratamiento, mucha gente es capaz de dejar de beber y de rehacer su vida (Solano, 1992).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dimensión que ha estado adquiriendo el problema del alcoholismo en los últimos tiempos es realmente alarmante, en nuestro medio, los jóvenes ingieren alcohol cada vez a más temprana edad, con un alto riesgo de involucrarse en el consumo de otras drogas no permitidas, sin embargo, tratamientos que han dado y actualmente están dando buenos resultados para contrarrestar el alcoholismo en otros países, no han sido estudiados aún en México, lo cual nos mantiene a la zaga en lo referente a tratamientos integrales, que permiten un abordaje más completo en este tipo de padecimientos. Al existir una dependencia física y una psicológica, tiene que buscarse también una solución en las dos vertientes. El tratamiento combinado de farmacología y psicoterapia contribuye a contrarrestar los dos tipos de dependencia; el tratamiento farmacológico a la dependencia física y el psicoterapéutico a la dependencia psicológica, dotando a los pacientes alcohólicos de mayores recursos para mantenerse en abstinencia por períodos más prolongados o de forma definitiva. La búsqueda de actualización y de uso de terapéuticas vanguardistas nos impulsa a llevar a cabo este tipo de estudios en nuestro país y en nuestro medio. Sobre todo, por la necesidad urgente de encontrar opciones terapéuticas que reporten un mayor beneficio a las personas con este tipo de enfermedad, disminuyendo así costos y daños provocados por el abuso del alcohol.

Volpicelli (1992), O'malley (1992) y Antón (2001) entre otros, muestran evidencias de los beneficios del tratamiento combinado con naltrexona y psicoterapia en los alcohólicos, la falta de adherencia al tratamiento con naltrexona también es un problema que parece estar asociado a los efectos colaterales indeseables que manifiestan los pacientes al consumir el fármaco. Los síntomas reportados con mayor frecuencia son: náuseas, vómitos, y con una menor frecuencia, cefaleas, cansancio, depresión, exantemas y disminución en el estado de alerta (Volpicelli *et al.*, 1995; Berg *et al.*, 1996; O'brien *et al.*, 1996). Es posible que a medida que el tratamiento progresa, la intensidad y la frecuencia de los síntomas presenten una acción aditiva aumentando la probabilidad de interrumpir el tratamiento de parte del paciente. Sin embargo, hasta donde se sabe, este posible fenómeno aditivo en la presencia de síntomas

colaterales y su ocurrencia temporal a lo largo del tratamiento no ha sido estudiado. El tratamiento con naltrexona tiene la particularidad de que parece ser más efectivo cuando se asocia al consumo de alcohol que sin él, ya que el sujeto tiene que asociar el alcohol con su efecto menos gratificante producido por el medicamento. Como se puede apreciar, es necesario que un bebedor activo se adhiera al tratamiento de manera efectiva. Como se había mencionado, es posible que los sujetos pierdan interés en el tratamiento por la presencia de síntomas colaterales o bien porque la naltrexona no esté decrementando de manera suficiente el deseo de beber. Ambas razones pueden conjuntarse.

En el presente estudio se realiza un tratamiento intermitente con naltrexona como una estrategia alternativa al tratamiento continuo. Con el tratamiento intermitente se busca reducir o interrumpir la posible acción aditiva de síntomas colaterales indeseables o bien permitir que el sujeto se “libere” de ellos temporalmente, lo que podría resultar en un aumento en la tasa de cumplimiento terapéutico. Por otra parte, en la medida en que este período de descanso y, presumiblemente, de mayor bienestar fuera asociado a la abstinencia del alcohol podría disminuir la probabilidad de recaída y aumentar el índice de abstinencia, una vez que el tratamiento con naltrexona fue interrumpido. Otra de las ventajas implícitas en la utilización de un tratamiento intermitente es el decremento en el costo del mismo ya que resulta oneroso (mil pesos por cada 28 días de tratamiento) para el presupuesto de muchas familias en particular y de la población mexicana en general. En el TI, los pacientes reducen la ingesta de naltrexona cuatro semanas a diferencia de quienes participan en el tratamiento continuo, que la toman ininterrumpidamente. De esta manera, podrían disminuir también los efectos colaterales.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia del tratamiento intermitente con naltrexona y compararlo con la eficacia del tratamiento continuo, ambos apoyados en la psicoterapia cognoscitiva-conductual. Este tipo de terapia implica al paciente en el control y análisis de su comportamiento alcohólico, y aprendizaje de control de angustia, lo que asociado con su tratamiento con naltrexona puede contribuir al logro de la adherencia terapéutica y a elevar la tasa de abstinencia.

Conviene subrayar que no se tienen noticias de estudios realizados con anterioridad con estas características.

6. HIPÓTESIS

- La adherencia al tratamiento con naltrexona será mayor en el grupo con tratamiento intermitente que en el grupo de tratamiento continuo.
- Los índices de la enzima GGT disminuirán en mayor medida en el grupo de tratamiento intermitente con aplicación de naltrexona que en el de tratamiento continuo.
- El consumo de alcohol se reducirá en ambos tratamientos, y éste será menor en el grupo con tratamiento intermitente.
- La recaída será más lenta en el grupo de tratamiento intermitente que en el de tratamiento continuo, y se manifestará por la reducción del deseo de consumir alcohol.
- La reducción de la dosis de naltrexona en el tratamiento intermitente reducirá también los síntomas colaterales al tratamiento.

7. OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es comparar la eficacia de los tratamientos intermitente y continuo con naltrexona combinados con la psicoterapia cognoscitiva-conductual, en alcohólicos comparando entre ellos el consumo de alcohol, y la recaída en la población mexicana.

7.1. Objetivos específicos

—Comparar los niveles de GGT en sangre y los síntomas colaterales entre los dos grupos de tratamiento.

—Ver diferencias entre el deseo de tomar y el consumo de alcohol.

—Determinar la recaída en el tratamiento y postratamiento en los sujetos de los grupos de TC y de TI.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

8.1. Variables experimentales

8.1.1. Variables independientes

Las variables independientes en este estudio son: el tratamiento continuo con naltrexona y el tratamiento intermitente con ese fármaco asociado a la psicoterapia cognoscitiva conductual.

8.1.2. Variables dependientes

Las variables dependientes de este estudio son: en primer término, los niveles de GGT en la sangre del paciente, valorado por medio de un estudio de laboratorio; los síntomas asociados al tratamiento con naltrexona, el cumplimiento del tratamiento así como la frecuencia y cantidad en el consumo de alcohol reportado por el sujeto y un familiar durante y después del tratamiento.

8.1.3. Co-variables

Edad, escolaridad y datos sociodemográficos.

9. METODOLOGÍA

9.1. Diseño

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo; fueron derivados los pacientes dependientes del alcohol que requirieron el tratamiento y accedieron a tomarlo.

9.2. Muestra

Durante el tiempo que se trabajó el presente estudio, desde su inicio hasta su término, se entrevistaron 210 sujetos, se excluyeron 22 por no cumplir con los criterios de inclusión (a 9 de ellos se les encontró daño hepático grave) y no asistieron 31 a pesar de haber sido seleccionados para participar dado que cumplieron con los criterios de inclusión. A todos ellos se les realizó un estudio de laboratorio que incluyó pruebas de funcionamiento hepático, indicadores de niveles de la enzima GGT en la sangre, consultas de medicina interna y psiquiátrica, así como la aplicación de instrumentos que permiten evaluar si cumplen con los criterios diagnósticos para dependencia del alcohol. En total se retiraron 62 sujetos antes de iniciar el tratamiento.

De los 148 sujetos que iniciaron el tratamiento, lo terminaron 54 (36.5%) y lo abandonaron 94 (63.5%) en diferentes niveles de avance dejando de asistir en los dos grupos de la primera a la octava semana del proceso.

Se estudió una muestra de 54 sujetos del sexo masculino, entre 20 y 60 años de edad dependientes del alcohol, que terminaron el tratamiento completo.

9.3. Criterios de inclusión

Fueron incluidos los sujetos de sexo masculino de 20 a 60 años, que estuvieron de acuerdo en participar en el Hospital Civil. Los cuales se encontraron dependientes del alcohol bajo el criterio del cuestionario D.S.M. IV. Con ausencia de alteraciones hepáticas graves, valorando el perfil hepático por medio del análisis de laboratorio y el criterio clínico del médico internista, así como ausencia de alteraciones psiquiátricas descartadas en consulta psiquiátrica. Ausencia de cualquier tratamiento farmacológico crónico o tratamiento agudo que pudiese tener alguna interacción con la naltrexona o se sospechara pudiera afectar la confiabilidad de las variables experimentales.

9.4. Criterios de exclusión

La aparición de signos y síntomas con patología psiquiátrica estructurada. Para tal fin, se canalizó al paciente a la consulta psiquiátrica cuando se consideró pertinente. La aparición de signos y síntomas de cualquier patología que requirió tratamiento farmacológico colateral prolongado o que requirió interrumpir el tratamiento con naltrexona, fueron motivo para la exclusión de los sujetos de la muestra. De la misma forma la falta de cumplimiento en la administración de la naltrexona por más de 14 días consecutivos. Fueron también excluidos los sujetos que abandonaron la psicoterapia cognoscitiva-conductual por más de dos sesiones consecutivas o el consumo frecuente de otras drogas prohibidas durante el tratamiento.

9.5. Instrumentos

Los instrumentos que se utilizaron fueron los siguientes:

1. Cuestionario de entrevista inicial. Este instrumento nos permitió contar con datos de identificación del paciente, salud física, situación laboral e historia del consumo de alcohol.

2. *Cuestionario de los criterios diagnósticos de dependencia de alcohol* del D.S.M. IV. Con este cuestionario se valoró la frecuencia en el consumo, el síndrome de abstinencia y la dependencia del alcohol (Jiménez; Medina-Mora, 2002, inédito).

3. *Forma de consentimiento*. Este instrumento nos permitió contar con el consentimiento escrito como una medida de compromiso, responsabilidad y voluntad de parte del paciente.

4. *Autorregistros diarios de naltrexona y alcohol*. Nos permitió conocer el cumplimiento en el tratamiento farmacológico, la abstinencia y la frecuencia en el consumo de alcohol.

5. *Autorregistros de presencia de síntomas durante el tratamiento*. Nos proporcionó información acerca de los síntomas que se le presentaron al paciente durante el tratamiento, incluyendo el deseo imperioso por beber (Espinoza, 1999, inédito).

9.6. Procedimiento

9.6.1. Selección de la muestra

Primeramente para la selección de la muestra, se aplicaron dos instrumentos: la entrevista inicial para identificar su historia de consumo de alcohol, si tenían de 20 a 60 años y si pertenecían al sexo masculino eran incluidos en la muestra. Posteriormente, se les aplicó el cuestionario de los criterios diagnósticos del D.S.M. IV en su apartado F10.3 (291.8), para identificar si cumplía cuando menos cuatro de los siete criterios para dependientes del alcohol, si era así, eran incluidos en la muestra.

9.6.2. Conformación de grupos

Se formaron dos grupos de 27 pacientes aleatoriamente, uno de ellos llevó a cabo un tratamiento continuo; es decir cada individuo tomó un comprimido de naltrexona de 50 mg diariamente durante 12 semanas de manera ininterrumpida.

El otro grupo tuvo un tratamiento intermitente, es decir que tomó una tableta (50 mg) una vez al día durante 2 semanas y dejó de tomarla la semana siguiente. Posteriormente, repitió la toma del tratamiento por dos semanas más y volvió a descansar una. Este procedimiento se repitió en 4 ocasiones hasta completar las 12 semanas del tratamiento.

Esta investigación se llevó a cabo en tres etapas: la primera de pre-tratamiento, la segunda de tratamiento y la tercera de post-tratamiento.

9.6.3. Etapas de tratamiento

ETAPA I: pre-tratamiento

A las personas que se encontraron convencidas de participar (para evitar deserciones), se les realizó un análisis de laboratorio para medir los marcadores biológicos: el perfil hepático y la enzima GGT, el primer marcador nos permitió descartar alteraciones hepáticas graves como criterio de exclusión y el segundo sirvió para obtener un índice del grado de ingestión crónica de alcohol; esta medida fue útil como línea base, ya que los niveles de esta enzima fueron determinados nuevamente, al finalizar el tratamiento con naltrexona y al final del período de post-tratamiento. Se realizaron las consultas por el médico internista y el psiquiatra para detectar la comorbilidad y descartar a aquellos sujetos con algún padecimiento hepático o psiquiátrico que no le permitiera ser incluido en la muestra (criterios de exclusión).

ETAPA II: tratamiento

En la segunda etapa se iniciaron los tratamientos continuo e intermitente.

1) Se llevó a cabo una verificación del cumplimiento del tratamiento farmacológico y de ingesta de alcohol si era el caso, por medio de un autoregistro diario que era entregado al inicio del tratamiento y revisado semanalmente en cada terapia, y con el familiar por vía telefónica.

2) Semanalmente, se recibió del paciente el autorregistro de la semana anterior y se le dio un formato para la siguiente, de los síntomas experimentados durante el tratamiento.

3) Al final de las 12 semanas de tratamiento (continuo e intermitente) se midieron nuevamente los niveles de GGT.

4) Se compararon estos niveles de GGT con los resultados obtenidos al inicio del tratamiento.

En forma paralela al tratamiento con naltrexona, se aplicó la terapia cognoscitiva conductual una vez por semana durante las doce semanas. En este enfoque terapéutico se llevó a cabo el siguiente proceso:

1. Automonitoreo y análisis funcional de la conducta de consumo de alcohol.

2. Se les enseñó, se les ejemplificó y se actuó un modelo de terapia de manejo del alcoholismo.

3. También se les enseñaron estrategias cognitivas y conductuales para resolver los problemas, las urgencias y el deseo para tomar alcohol.

ETAPA III: postratamiento

Una vez concluido el tratamiento con naltrexona, la terapia cognoscitiva conductual fue mantenida con las siguientes características: se espació la periodicidad entre las sesiones (una vez cada 4 semanas) para permitir la independencia del paciente procurando la autorregulación en la implementación de las nuevas estrategias de afrontamiento. Otra de las cosas que nos permitió esta etapa de seguimiento, fue la realización de los registros de consumo de alcohol.

Se llevaron a cabo de la siguiente manera: se realizó una sesión de 90 minutos cada 4 semanas durante los seis meses siguientes de haber concluido su tratamiento combinado de 12 semanas. Al finalizar esta etapa de seguimiento, se efectuó la valoración de la GGT para comparar nuevamente los datos con los dos estudios anteriores.

Esta última medida sólo se efectuó con 13 sujetos del grupo continuo y con 10 del grupo intermitente, debido a que el resto de los pacientes no asistieron a este último estudio.

Se considera recaída cuando hay un consumo de 5 o más copas en cada ocasión de ingesta. El grado de abstinencia es definido como el número de días en los que el sujeto no consume alcohol.

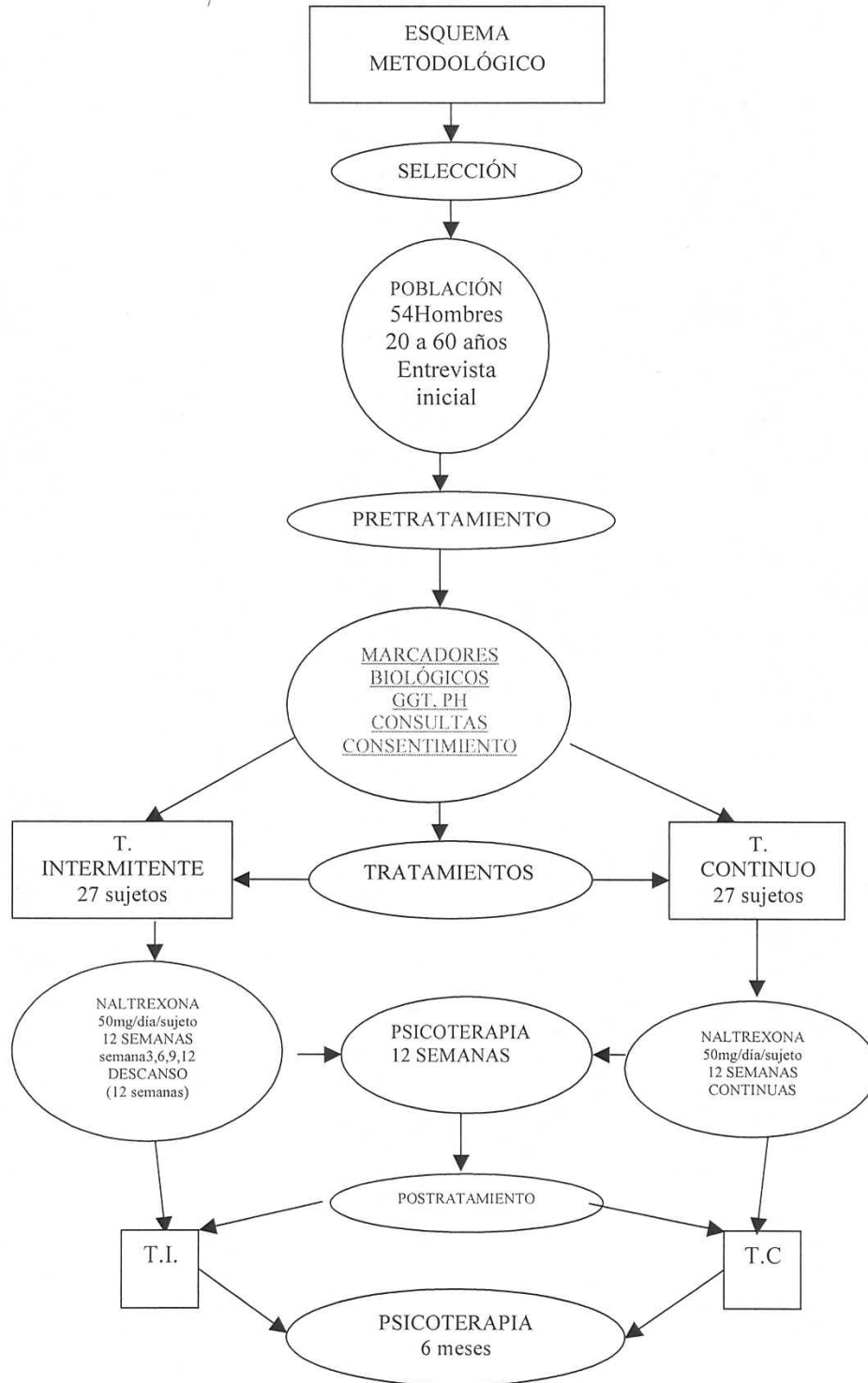


Figura 3. Diagrama que muestra el resumen y la secuencia de eventos de selección, tratamiento y evaluación durante el estudio.

9.7. Análisis estadístico

El procesamiento y análisis estadístico de la información, se realizó utilizando los paquetes estadísticos SPSS©, y Statistica©.

Para la descripción estadística se utilizaron las medidas de localización y dispersión adecuadas correspondientes al tipo de datos. Se incluyeron tablas de distribución de frecuencias, tablas de contingencia y gráficas según el caso.

Para el análisis estadístico, se utilizaron diferentes estadísticos de prueba, de acuerdo con la hipótesis a probar y el tipo de variables involucradas. Un valor p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. (Peto, 1972; Conover, 1980; Kalbfleisch, 1985; Campell, 1990; Wayne, 1991; Lee, 1992). Las pruebas utilizadas en este documento incluyen:

Ji-cuadrada. Para la comparación de dos variables dicotómicas del tipo presencia/ausencia. Por ejemplo, la comparación del tipo de tratamiento (continuo /intermitente) y presencia/ausencia de cada síntoma. Aquí se incluye una tabla de contingencia para cada comparación con totales y/o porcentajes.

Prueba de Wilcoxon. Para comparar variables relacionadas. Por ejemplo, para buscar diferencias entre la primera y última semana de tratamiento por grupo.

Análisis de sobrevivida. Un análisis de sobrevivida se utilizó para evaluar el tiempo de recaída después de dejar de tomar el medicamento, así como el tiempo que dura la abstinencia después de la suspensión del fármaco. Para contrastar la igualdad de distribuciones de supervivencia, se usó Kaplan-Meier y el estadístico Log-Rank.

Prueba U de Mann Whitney. Para evaluar la diferencia entre grupos en la intensidad del consumo de alcohol, así como para la GGT del pretratamiento, tratamiento y postratamiento.

Anova. Para comparar el impulso imperioso por beber en los grupos.

10. RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados obtenidos en las diferentes variables dependientes que se analizaron en el presente trabajo de tesis.

10.1. Adherencia terapéutica

Un factor importante al comparar medicamentos o tratamientos en medicina es la adherencia al mismo por parte de los pacientes. Se describe adherencia terapéutica como la permanencia y cumplimiento del tratamiento de parte de los sujetos que conforman la muestra.

Cuando la falta de adherencia es grande ésta puede deberse —entre otros muchos factores— a la presencia de síntomas colaterales o bien a la frecuencia en las cuales éste se administra. En el presente estudio, iniciaron los tratamientos 148 sujetos; 78 en el T-continuo y 70 en el T-intermitente. De cada grupo, terminaron el estudio aproximadamente el mismo porcentaje, siendo del 34.6% para el T-intermitente (27 sujetos) y el 38.5% (27 sujetos) para el T-continuo (véase cuadro 1).

Cuadro 1 Adherencia	Número de sujetos que Iniciaron, Abandonaron y Terminaron el estudio: porcentajes por grupo		
	Iniciaron	Terminaron	Abandonaron
T-contino	78 (100%)	27 (34.6%)	51 (65.4%)
T-intermitente	70 (100%)	27 (38.6%)	43 (61.4%)
Totales	148 (100%)	54 (36.5%)	94 (63.5%)

Una distribución más detallada de la adherencia a cada tratamiento, se muestra en el cuadro 2, donde se desglosa semanalmente la cantidad y porcentaje de sujetos que abandonaron el tratamiento en diferentes semanas, dejando de asistir desde la primera a la onceava semana del tratamiento, en los dos grupos (véase cuadro 2).

Cuadro 2 Adherencia Terapéutica por tratamiento	Número de sujetos que fueron abandonando el tratamiento en el transcurso de las 12 semanas. En total lo abandonaron 94, 51 del TC y 43 del TI														
	T-continuo	Semana													Total
		Inicio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Frecuencia	78	7	10	5	7	6	8	2	4	1	1	0	0	51	
Porcentaje	0	9.0	12.8	6.4	9.0	7.7	10.3	2.6	5.1	1.3	1.3	0	0	65.4	
Frecuencia acumulada	0	7	17	22	29	35	43	45	49	50	51	51	51	51	
Porcentaje acumulado	0	9.0	21.8	28.2	37.2	44.9	55.1	57.7	62.8	64.1	65.4	65.4	65.4	65.4	
T-intermitente															
Frecuencia	70	0	5	8	7	5	8	3	3	2	1	1	0	43	
Porcentaje	0	0	7.1	11.4	10.0	7.1	11.4	4.3	4.3	2.9	1.4	1.4	0	61.4	
Frecuencia acumulada	0	0	5	13	20	25	33	36	39	41	42	43	43	43	
Porcentaje acumulado	0	0	7.1	18.6	28.6	35.7	47.1	51.4	55.7	58.6	60.0	61.4	61.4	61.4	
Totales															
Frecuencia	148	7	15	13	14	11	16	5	7	3	2	1	0	94	
Porcentaje	0	4.7	10.1	8.8	9.5	7.4	10.8	3.4	4.7	2.0	1.4	.7	0	63.5	
Frecuencia acumulada	0	7	22	35	49	60	76	81	88	91	93	94	94	94	
Porcentaje acumulado	0	4.7	14.9	23.6	33.1	40.5	51.4	54.7	59.5	61.5	62.8	63.5	63.5	63.5	

Como observamos en la sección anterior, 54 sujetos terminaron su tratamiento, de los cuales 27 de ellos recibieron naltrexona durante las 12 semanas continuas (grupo de

tratamiento continuo) y 27 recibieron naltrexona dos semanas seguidas descansando la tercera semana sin tomar la naltrexona (grupo de tratamiento intermitente).

Los análisis posteriores se referirán a esta muestra de 54 sujetos.

10.2. Gama Glutamil Transferasa

En la etapa de pretratamiento se les realizó un análisis de laboratorio para medir la enzima GGT, esto con el fin de obtener un índice del nivel de ingestión crónica de alcohol. Esta medida sirvió como línea base, ya que los niveles de esta enzima fueron determinados nuevamente al finalizar el tratamiento con naltrexona y al final del período de post-tratamiento seis meses después de haber terminado el tratamiento con naltrexona. A continuación se muestra la figura 4 en la cual se puede observar que ambos grupos, tanto el de tratamiento continuo como el de intermitente redujeron la media del nivel de GGT del pretratamiento, al finalizar el tratamiento los 3 meses de tratamiento con naltrexona y después de terminado el postratamiento.

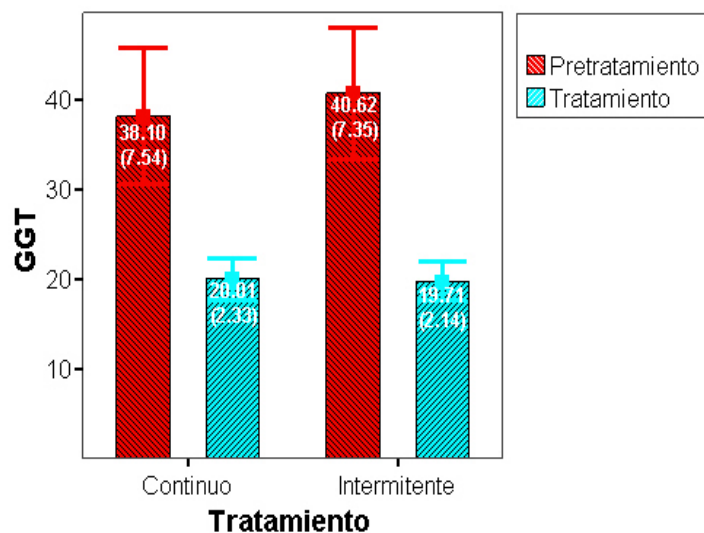


Figura 4. Comparación de medias de niveles de GGT en el pretratamiento, tratamiento y postratamiento*.

*Los números entre paréntesis representan el error estándar de la media. Se encontró una diferencia significativa entre la media del pretratamiento y el tratamiento en el análisis intra-grupo ($P=0.000$), en ambos grupos de tratamiento.

Se realizó un Anova de dos factores, (A=grupos, B=fases del tratamiento). No se encontraron diferencias significativas entre grupos (bloque A, $p=0.223$), sin embargo, se encontró una diferencia significativa intragrupo, entre el pretratamiento y el tratamiento en ambos grupos (bloque B, $p=0.000$), tanto el de tratamiento continuo como el de tratamiento intermitente. Es decir, los pacientes que mostraron una reducción significativa de sus niveles de GGT entre el primer análisis de laboratorio realizado antes de que iniciaran el tratamiento y tres meses después cuando lo terminaron (véase figura 4).

10.3. Análisis de síntomas

En este apartado se presentaron los resultados del análisis de síntomas comparando las frecuencias de la presencia o ausencia de ellos semanalmente; se definió la intensidad del síntoma semanalmente y se comparó su intensidad entre los grupos de tratamiento.

10.3.1. Porcentajes de síntomas por semana

Para la comparación de los síntomas en cada uno de los grupos semanalmente, se calcularon tablas de contingencia de 2×2 entre el número de sujetos que presentaron el síntoma. Se usó el estadístico ji-cuadrada para probar la diferencia entre los tratamientos (véase anexo 1 cuadros del 1 al 156). En las figuras 5A a la 15A se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas.

10.3.2. Intensidad de los síntomas

Para el análisis de intensidad del síntoma, se definió *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 sujetos que lo presentaron.

A continuación se describen los resultados del análisis de frecuencia e intensidad para cada síntoma (véase figuras de la 5B a la 15B).

Aumento de apetito

Refiriéndonos al síntoma de aumento de apetito, existe un decremento en el número de veces que éste se presentó en ambos grupos. Sin embargo, a partir de la semana 7, el decremento es más severo en el grupo intermitente pasando de un porcentaje de 20 en la semana 7 hasta 0 a partir de la semana 11; en cambio, en el grupo continuo vuelve a elevarse el porcentaje a partir de esta misma semana.

Existen diferencias significativas en las semanas de la 8 a la 12 entre el grupo de tratamiento intermitente y el de continuo en relación a la presencia o ausencia del síntoma (véase figura 5A).

En la intensidad del síntoma se observa mucha similitud en las primeras cinco semanas de tratamiento en ambos grupos. En el grupo continuo es notoria una elevación de la intensidad en la novena semana para quedar prácticamente igual que como inició a partir de la décima semana. El estadístico U de Mann Whitney no encontró diferencia significativa entre los grupos en el tratamiento completo (véase figura 5B).

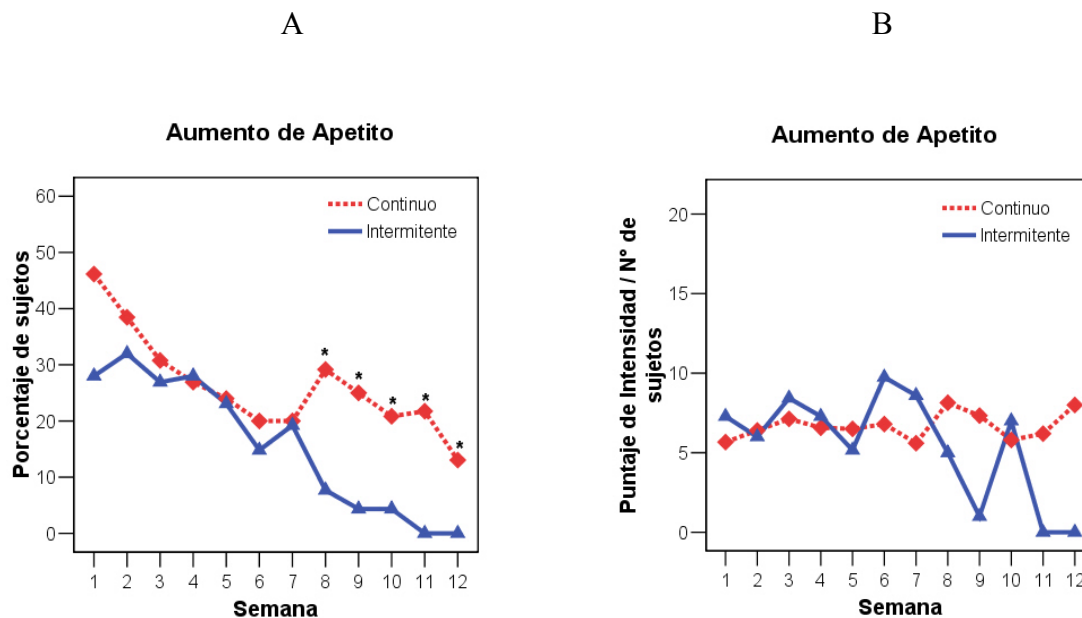


Figura 5. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas en las últimas semanas de tratamiento, de la semana 8 a la 12, es notoria una constante disminución en el porcentaje de sujetos que presentaron aumento de apetito. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Aplicando el análisis estadístico de U de Mann Whitney no se encontraron diferencias significativas en la intensidad de aumento de apetito entre ambos grupos $U= 55.0$ ($p= 0.742$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Sudoración

Refiriéndonos al porcentaje de sujetos que presentaron el síntoma. Los grupos iniciaron con diferentes porcentajes, siendo mayor en el continuo (véase figura 6A). A partir de la semana 2 tal diferencia entre los grupos se disipó ($p < .05$). En la última semana, básicamente son iguales ambos grupos, Disminuyó en mayor proporción la sudoración en el continuo que en el intermitente. El porcentaje es variable en ambos grupos. La intensidad del síntoma de sudoración inicia casi igual en los dos grupos. Inicialmente, disminuye para el grupo de TI para tener una elevación importante a partir de la semana 4, vuelve a disminuir en la 6 para presentar la elevación más alta de la 8 a la 12. En el grupo de TC se presentó a la inversa. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.026$) (véase figura 6B).

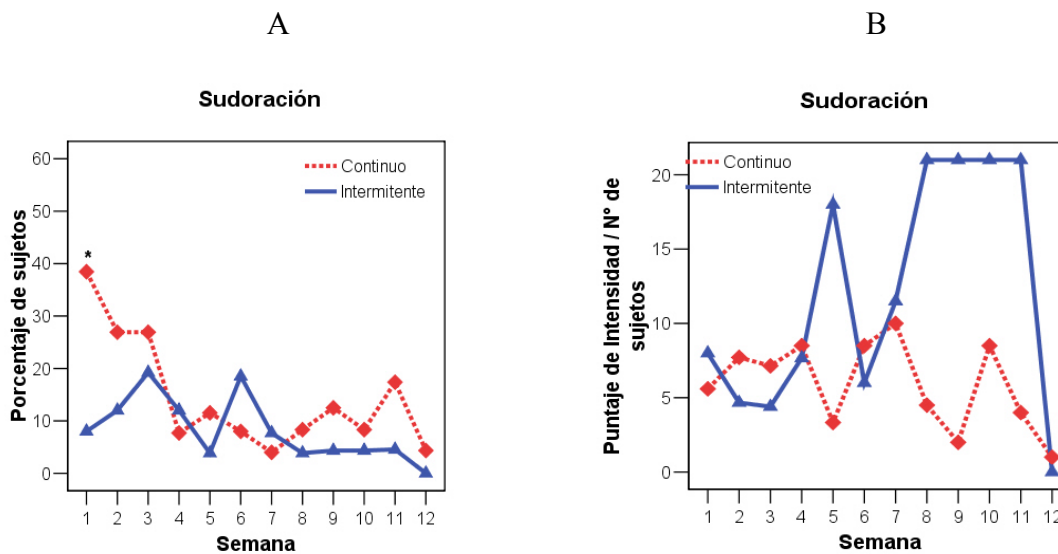


Figura 6. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas sólo en la primera semana de tratamiento en el porcentaje de sujetos que presentaron sudoración entre ambos grupos. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Se encontraron diferencias significativas en la intensidad de sudoración entre los dos grupos de tratamiento $U= 30.0$ ($p= 0.026$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Depresión

Ambos grupos iniciaron igual, baja el porcentaje de forma importante a partir de la segunda semana, prácticamente se igualan de la sexta a la novena semana pero disminuye más el porcentaje para el grupo TI quedando en 0 en las semanas 11 y 12. Al final ambos grupos no mostraron diferencias significativas (véase figura 7A).

Existe una diferencia significativa ($p=0.019$) en la intensidad de depresión, siendo mayor en el grupo continuo que en el grupo intermitente. Se presentó un incremento en la intensidad del síntoma en la semana 7 en el grupo de TC (véase figura 7B).

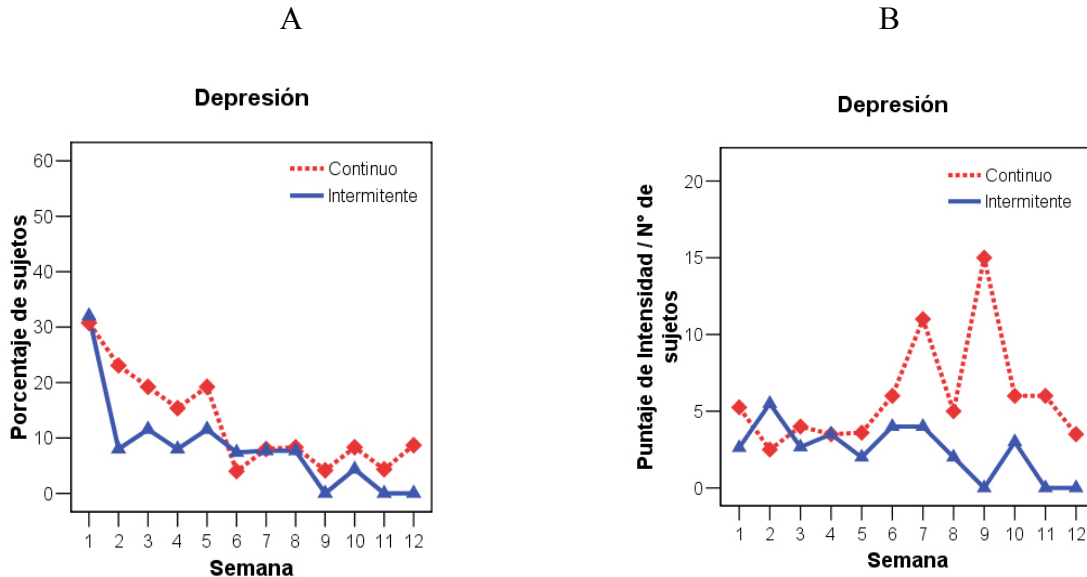


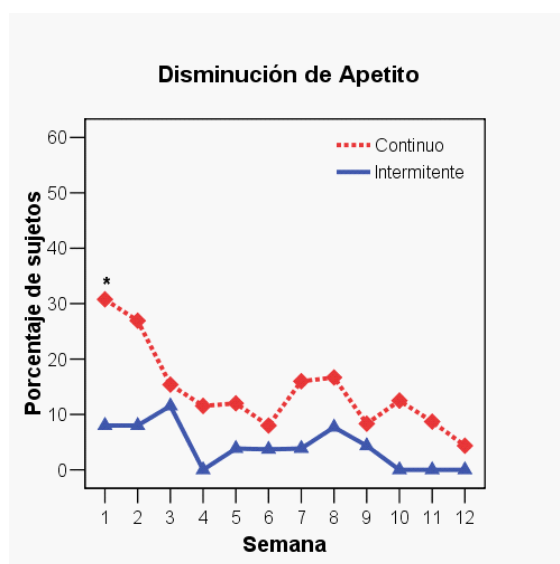
Figura 7. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de sujetos que presentaron depresión entre ambos grupos de tratamiento. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Existe una diferencia significativa en la intensidad de la depresión, siendo mayor en el grupo continuo que en el intermitente, $U= 21.0$ ($p= 0.019$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Disminución de apetito

En ambos grupos existe disminución en los síntomas. Mayor en el continuo que en el intermitente. Se encontraron diferencias significativas en la primera semana entre ambos grupos con respecto al porcentaje de sujetos que presentaron el síntoma durante todo el tratamiento. Se fueron igualando a partir de la semana 3, fue menos reportado en el grupo de TI (véase figura 8A).

Existe diferencia significativa en la intensidad del síntoma disminución de apetito ($p= 0.006$). Se muestra igual la intensidad del síntoma en la primera semana de tratamiento, en la tercera y séptima semana es donde se presenta la mayor diferencia de intensidad entre los dos grupos, presentando mayor similitud a partir de la octava semana (véase figura 8B).

A



B

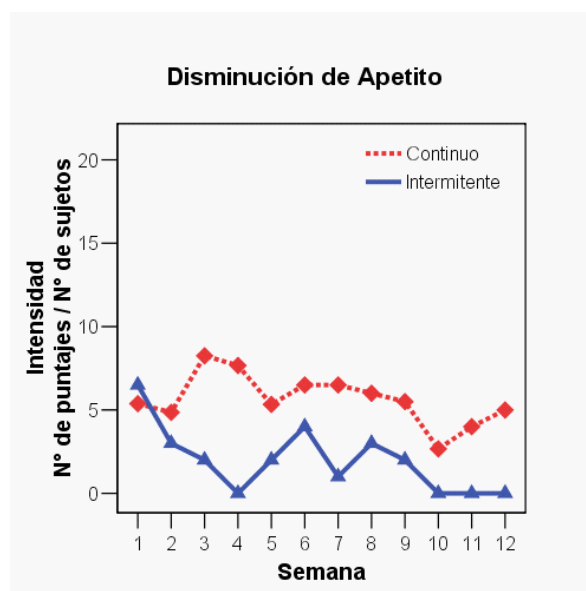


Figura 8. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se encontraron diferencias significativas en la disminución de apetito sólo en la primera semana entre los dos grupos de tratamiento, obtuvieron porcentajes parecidos en la tercera, sexta, novena y doceava semana de tratamiento, en las semanas de descanso del TI. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Se encontraron diferencias significativas en la intensidad de disminución de apetito entre los dos grupos de tratamiento $U = 12.5$ ($p = 0.006$).

(*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Falta de concentración

En ambos casos existe una disminución en el porcentaje de sujetos que reportaron el síntoma de falta de concentración.

En el grupo intermitente se presenta un repunte en la semana 7 y a partir de la 9 desaparece el síntoma. En cambio, a pesar de que disminuye de manera importante en el grupo de TC, el porcentaje oscila alrededor de 10% prácticamente de la semana 4 hasta la 12. Su mayor disminución la presenta de la semana uno (39%), a la 4 (10%) (véase figura 9A).

Existe una diferencia significativa ($p= 0.003$) entre ambos grupos en la intensidad del síntoma de falta de concentración. La intensidad del síntoma es mayor para el grupo de TC que para el de TI sobre todo en las últimas semanas, es notorio el cambio a partir de la semana 7 (véase figura 9B).

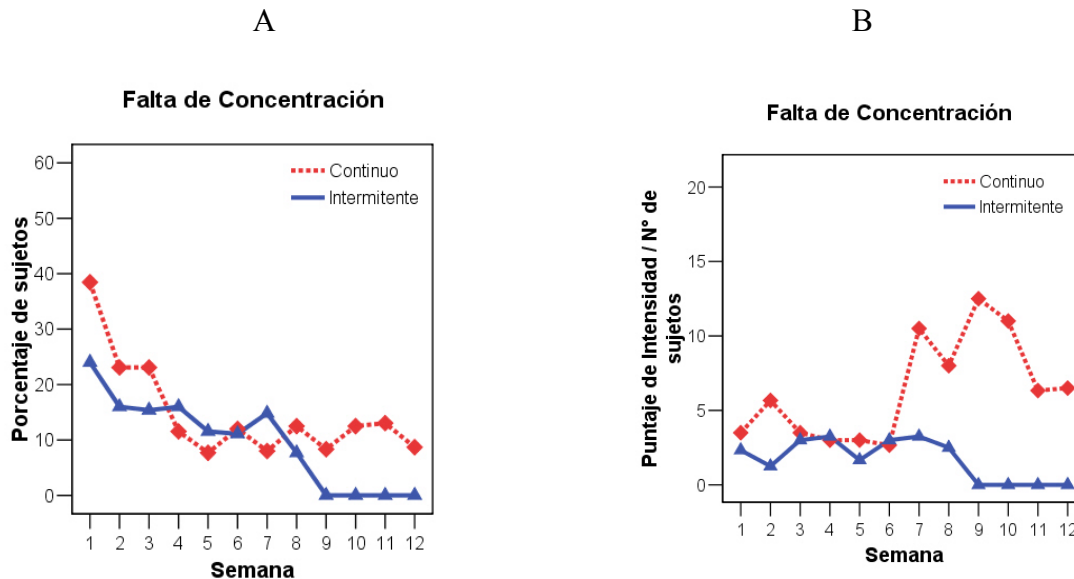


Figura 9. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de sujetos que presentaron falta de concentración en ninguna de las semanas. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Existe una diferencia significativa en la intensidad de falta de concentración entre ambos grupos $U= 10.0$ ($p= 0.003$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Insomnio

Existe un decremento en el número de veces que presentaron el síntoma por semana. El porcentaje disminuye en el grupo de TC de 60 a 10% de la primera a la doceava semana. En el grupo de TI también disminuye de 40 a 0%, en el análisis realizado con el estadístico Ji-cuadrada, se encontraron diferencias significativas en la semana 5 y 11 entre ambos grupos (véase figura 10A).

Se observó mucha semejanza en la intensidad del síntoma de insomnio entre ambos grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ellos (véase figura 10B).

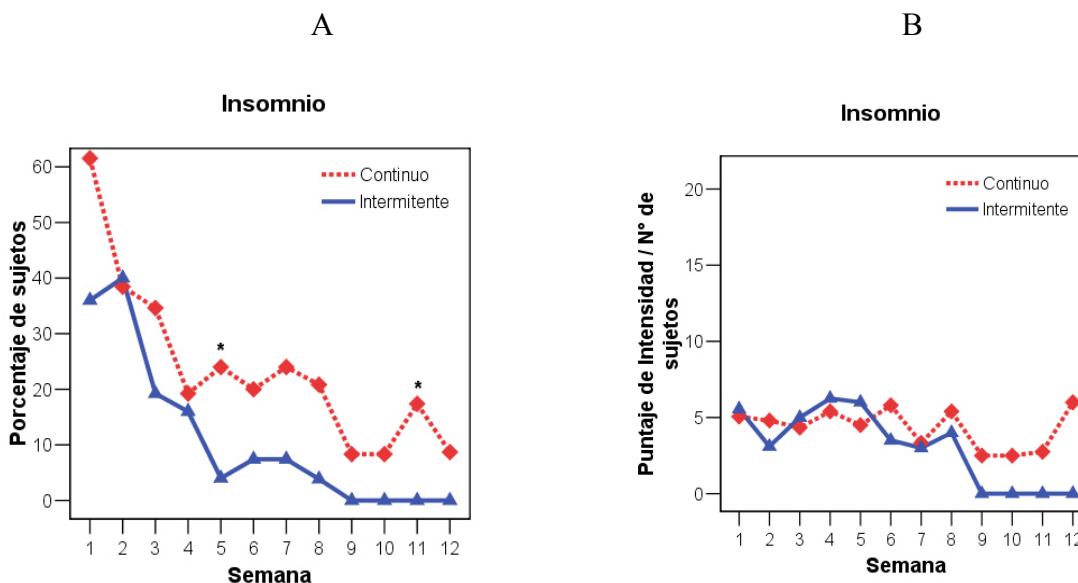


Figura 10. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas en la semana 5 y 11 en los porcentajes de sujetos con presencia de insomnio entre los dos grupos. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad del insomnio entre los dos grupos de tratamiento $U=41.5$ ($p=0.616$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Irritabilidad

En el porcentaje, se observó una disminución notable en ambos grupos. El TC bajó de 39 a 0% y el TI disminuyó de 29 a 0% de la primera semana a la doceava, fue mayor en el grupo de TC que en el de TI. En el grupo de TC se presenta una disminución importante en la última semana. (véase figura 11A).

En la intensidad del síntoma de irritabilidad ($p=0.210$) no se encontró diferencia significativa durante el tratamiento entre ambos grupos (véase figura 11B).

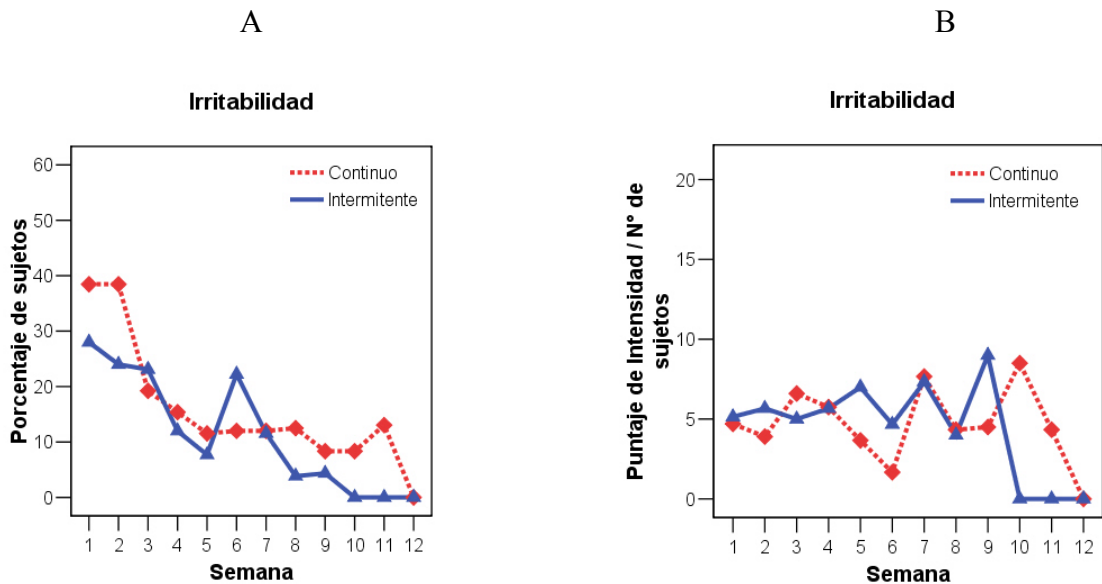


Figura 11. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de sujetos con presencia de irritabilidad entre los dos grupos de tratamiento. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad de la irritabilidad entre los dos grupos de tratamiento $U= 33.0, p= 0.210$.
 . (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Malestar estomacal

Con respecto al porcentaje de sujetos que presentaron el síntoma por semana, hubo una diferencia significativa en la novena semana en los dos tipos de tratamiento. Se observó que disminuyó el porcentaje en ambos grupos, siendo más pronunciada esta disminución de la semana 5 a la 7 (véase figura 12A).

En la intensidad del síntoma de malestar estomacal se encontró diferencia significativa $p=0.020$ entre los grupos durante el tratamiento. La intensidad del síntoma disminuyó sobre todo en el de TC en la segunda semana, en cambio en el de TI aumenta en las semanas 2 y 3

para disminuir en la semana 4. Ambos grupos presentan un repunte en la semana 7 para volver a disminuir en la semana 8 y terminar en ceros en las últimas semanas (véase figura 12B).

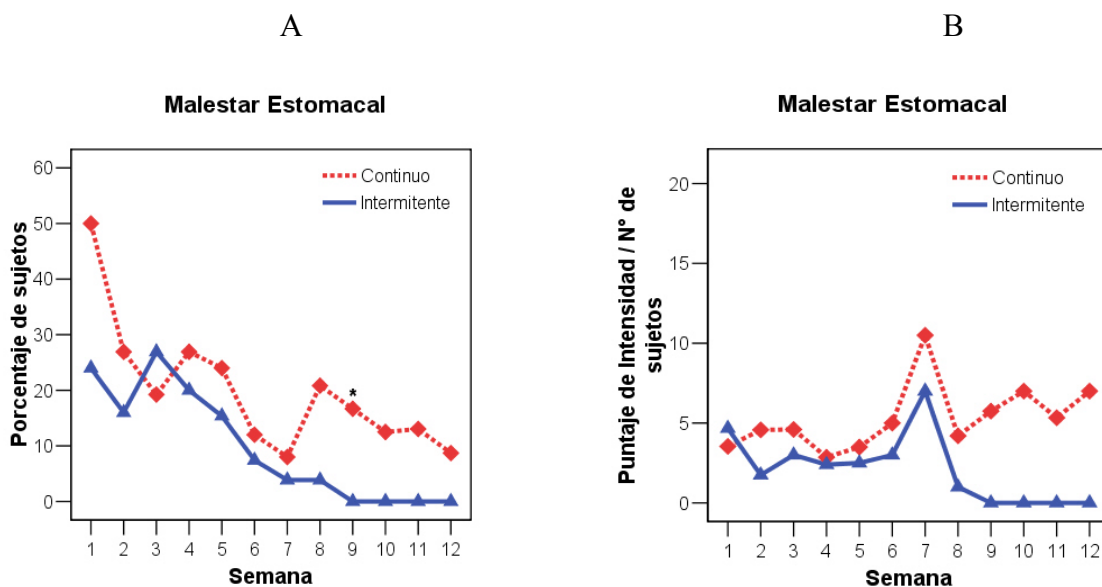


Figura 12. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas sólo en la semana 9 en los porcentajes de sujetos con presencia de malestar estomacal entre los dos grupos. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Se encontraron diferencias significativas en la intensidad del malestar estomacal entre los dos grupos de tratamiento $U= 18.0$ ($p= 0.020$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Mareo

Se observa una disminución notable del porcentaje del síntoma, el cual se mantiene en los mismos puntajes de la semana 3 a la 12 en el tratamiento continuo; en el tratamiento

intermitente fue disminuyendo de manera importante de la primera a la última semana. El grupo de TC bajó sus porcentajes de 42 a menos de 10% (véase figura 13A).

Se observa un aumento en la intensidad del síntoma al finalizar las 12 semanas de tratamiento siendo mayor en el grupo de TC que en el de TI. Se presenta una diferencia significativa ($p=0.001$) entre ambos grupos (véase figura 13B).

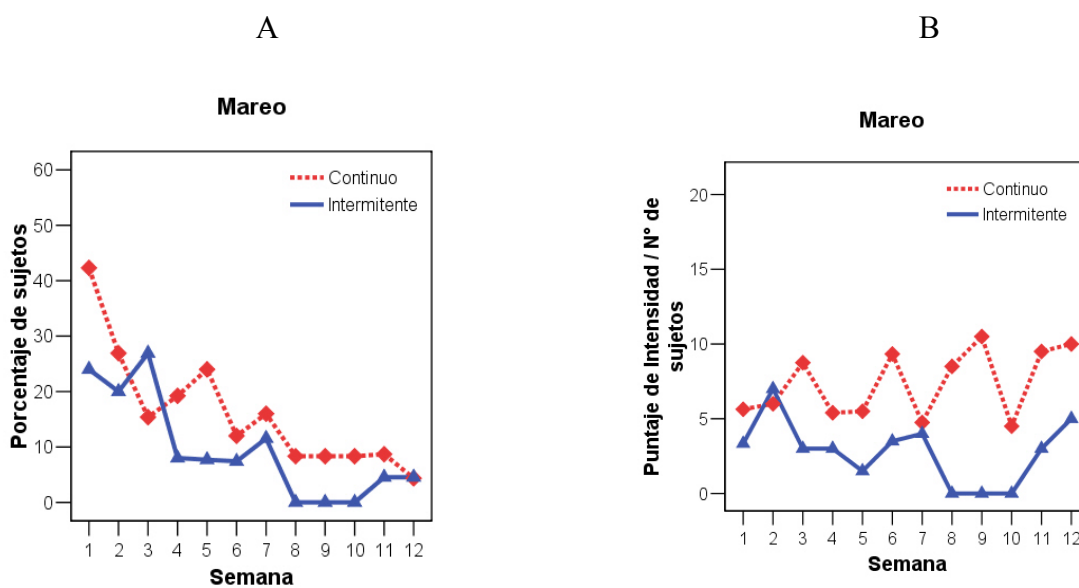


Figura 13. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de sujetos con presencia de mareo entre los dos grupos de tratamiento. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Se encontraron diferencias significativas en la intensidad de mareo entre los dos grupos de tratamiento $U= 8.0$ ($p= 0.001$).

(*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada

Dolor de cabeza

Se observa una constante disminución de los porcentajes en ambos grupos, en el de TC bajó de 50 a 10% y en el de TI de 30 a 0% de la primera a la última semana. Se encontró una diferencia significativa en la semana 9 entre los dos grupos de tratamiento (véase figura 14A).

La disminución en la intensidad del síntoma fue notoria para el grupo de tratamiento Intermitente, en cambio en el grupo de TC se elevó, inicia con un puntaje de 3 y termina con 9. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos con un valor $p=0.040$ (véase figura 14B).

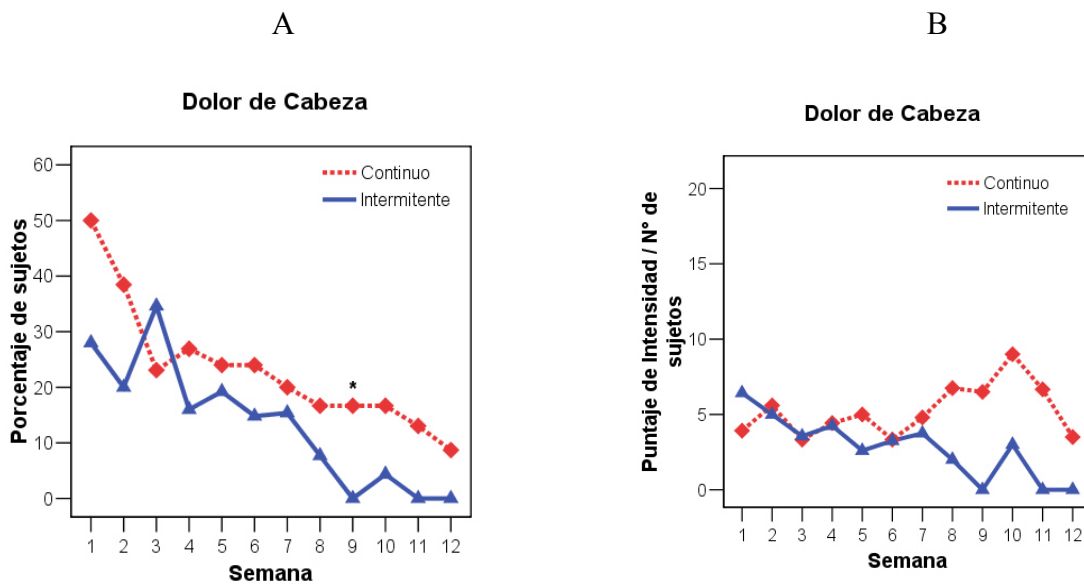


Figura 14. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas sólo en la semana 9 en los porcentajes de sujetos con presencia de dolor de cabeza entre los dos grupos. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. Se encontraron diferencias significativas en la intensidad de dolor de cabeza entre los dos grupos de tratamiento $U= 24.5$ ($p= 0.036$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

Ansiedad

Ambos grupos (el de TC y el de TI) inician prácticamente reportando un porcentaje similar en el síntoma. Disminuye más o menos en la misma proporción y no hay una diferencia significativa entre ambos en ninguna de las semanas (véase figura 15A).

En intensidad del síntoma se encuentran rebotes en las semanas 2, 4 y 7; pero tiende a desaparecer hacia la semana 8. El grupo de TI se conserva casi igual, los cambios son menos pronunciados, tiende a disminuir más hacia la semana 8 (véase figura 15B).

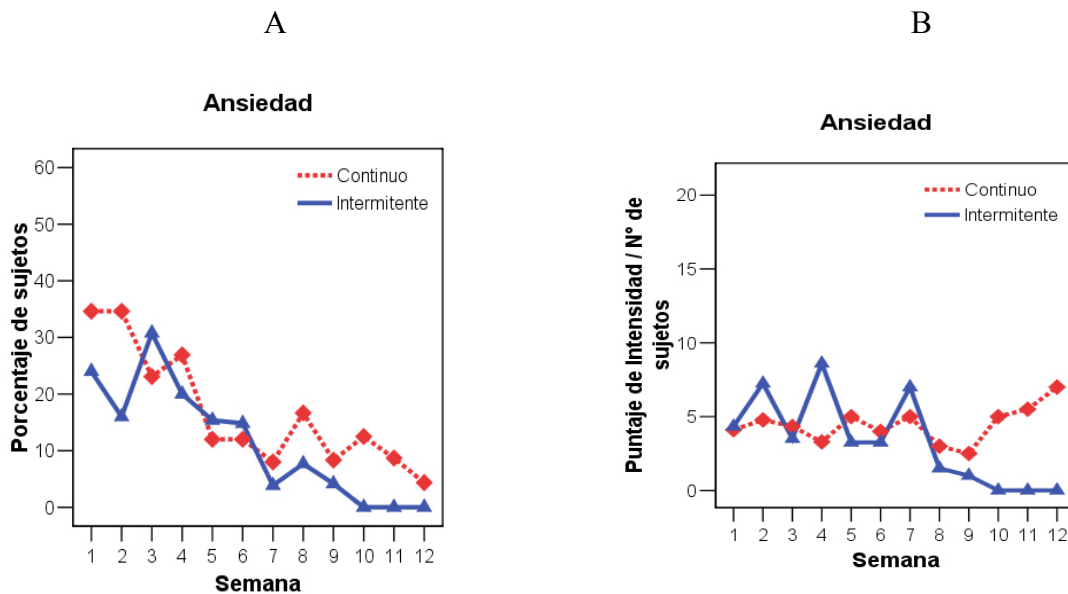


Figura 15. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de sujetos con presencia de ansiedad entre los dos grupos de tratamiento. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad de ansiedad entre los dos grupos de tratamiento $U= 48.0$ ($p= 0.669$), sin embargo, el TI termina con niveles menores de intensidad. (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

En resumen, se observó descenso de los porcentajes al ir transcurriendo las 12 semanas de tratamiento en ambos grupos. En el grupo de TC el porcentaje de sujetos que presentaron el síntoma por semana terminó en ceros en los siguientes síntomas: sudoración e irritabilidad. En cambio, en el grupo de TI desde la octava o novena semana de tratamiento, los porcentajes están en ceros en los siguientes síntomas: aumento de apetito, sudoración, depresión, disminución de apetito, falta de concentración, insomnio, irritabilidad, malestar estomacal, dolor de cabeza y ansiedad, por lo que se puede decir que los porcentajes se redujeron mayormente en el grupo de TI (véase figuras de la 5A a la 15 A).

Porcentajes

Para el análisis de los porcentajes encontramos diferencias significativas a favor del tratamiento intermitente en los síntomas aumento de apetito (semanas 8-12), insomnio (semanas 5-11), malestar estomacal y dolor de cabeza (semana 9) (véase figuras 5, 10, 12 y 14).

Intensidad

En resumen, fue notorio que disminuyó la intensidad de los síntomas de manera importante para ambos grupos, siendo mayor la disminución para el grupo de tratamiento intermitente, en todos los síntomas excepto en sudoración e irritabilidad (véase figuras 6B y 11B). No sucedió de forma similar en depresión, falta de concentración, mareo y dolor de cabeza en los cuales volvió a aumentar el síntoma en las últimas semanas en el grupo de TC (véase figuras 7B, 9B, 13B y 14B). Se aplicó una prueba U de Mann Whitney para ver si había diferencias significativas en la intensidad entre los dos grupos de tratamiento y se encontró una diferencia significativa en la intensidad en 7 síntomas:

- Mayor intensidad de sudoración ($p= 0.026$), en el de TI sobre todo a partir de la semana 8 hasta la 11, aunque finalizan con la misma intensidad.
- Mayor intensidad de depresión ($p= 0.019$), en el de TC a partir de la semana 5.

- Mayor intensidad de disminución de apetito ($p= 0.006$) en el de TI a partir de la semana 2.
- El TI mostró menor intensidad de falta de concentración ($p= 0.003$), a partir de la semana 7.
- Menor intensidad en malestar estomacal en el de TI a partir de la segunda semana ($p=.020$).
- Menor intensidad de mareo en el de TI ($p= 0.001$), a partir de la semana 3.
- Menor intensidad de dolor de cabeza en el de TI ($p= 0.036$), a partir de la semana 4.

En cambio, no se encontraron diferencias significativas en la intensidad entre los dos grupos de tratamiento en los siguientes síntomas:

- Aumento de apetito ($p= 0.742$), sin embargo desde la semana 8 se presentó mayor aumento de apetito en el de TC.
- Insomnio ($p= 0.616$), pero a partir de la semana 6 había más intensidad del síntoma en el de TC.
- Irritabilidad ($p= 0.210$), pero a partir de la semana 10 había más intensidad en el de TC, finalizando ambos grupos sin el síntoma.
- Ansiedad ($p= 0.669$), a partir de la semana 8 tiene menor intensidad el de TI.

10.3.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de síntomas entre las semanas 1 y la 12 en ambos grupos de tratamiento

Se aplicó una Prueba de Wilcoxon para ver si existía diferencia significativa entre las semanas 1 y 12 en ambos tratamientos.

Aumento de apetito

Comparando la semana 12 con la 1 en aumento de apetito existe cambio significativo (disminución) en el grupo de TI ($p=0.042$). En cambio, el grupo de TC ($p=0.182$) no muestra un cambio significativo (véase cuadro 3).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-Continuo $Z = -1.33$, $p = 0.18$ y T-Intermitente $Z = -2.03$, $p = 0.04$.		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	2.62	4.08
	Semana 12	23	1.04	3.34
T-intermitente	Semana 1	25	2.04	4.35
	Semana 12	22	0.00	0.00

Sudoración

Comparando la semana 12 con la 1 en sudoración existe cambio significativo (disminución) en el grupo de TI ($p=0.012$) mas no es así en el grupo de TC ($p=0.180$) (véase cuadro 4).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-Continuo $Z = -2.53$, $p = 0.01$ y T-Intermitente $Z = -1.34$, $p = 0.18$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	2.15	4.07
	Semana 12	23	0.04	0.21
T-intermitente	Semana 1	25	0.64	2.23
	Semana 12	22	0.00	0.00

Depresión

Comparando la semana 12 con la 1 en depresión existe cambio significativo (disminución) ($p=0.020$) en el grupo de TI, en cambio en el de T-C, tiene un valor de ($p=0.127$) (véase cuadro 5).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-Continuo $Z = -1.53$, $p = 0.13$ y T-Intermitente $Z = -2.33$, $p = 0.02$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.62	3.18
	Semana 12	23	0.30	1.26
T-intermitente	Semana 1	25	0.84	2.43
	Semana 12	22	0.00	0.00

Disminución de apetito

Existe cambio significativo (disminución) comparando la semana 12 con la 1 en el grupo de TI que tiene un valor de $p=0.050$, en tanto que en el de TC no se encontraron diferencias significativas ($p=0.357$) (véase cuadro 6).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -1.89$, $p = 0.06$ y T-Intermitente $Z = -1.00$, $p = 0.32$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.65	3.35
	Semana 12	23	0.22	1.04
T-intermitente	Semana 1	25	0.52	1.85
	Semana 12	22	0.00	0.00

Falta de concentración

Comparando la semana 12 con la 1 en falta de concentración existe cambio significativo (disminución) en ambos grupos: en el de TI con un valor $p=0.042$ y en el grupo de TC el valor es de $p=0.042$ (véase cuadro 7).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -1.61$, $p = 0.11$ y T-Intermitente $Z = -2.03$, $p = 0.04$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.35	2.42
	Semana 12	23	0.57	1.93
T-intermitente	Semana 1	25	0.56	1.36
	Semana 12	22	0.00	0.00

Insomnio

Comparando la semana 12 con la 1 en insomnio se observó cambio significativo (disminución) en ambos grupos; en el de TI, $p=0.012$ y en el de TC, $p=0.012$ (véase cuadro 8).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -2.52$, $p = 0.01$ y T-Intermitente $Z = -2.53$, $p = 0.01$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	3.12	4.61
	Semana 12	23	0.52	2.11
T-intermitente	Semana 1	25	2.00	3.63
	Semana 12	22	0.00	0.00

Irritabilidad

Si se compara la semana 12 con la 1 en irritabilidad no existe cambio significativo en ninguno de los grupos: TI, $p=1$, TC. ($p=0.068$) (véase cuadro 9).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = 0.00$, $p = 1.00$ y T-Intermitente $Z = -1.83$, $p = 0.07$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.81	3.85
	Semana 12	3	0.00	0.00
T-intermitente	Semana 1	25	1.44	2.58
	Semana 12	22	0.00	0.00

Malestar estomacal

Comparando la semana 12 con la 1 en malestar estomacal no existe cambio significativo en ninguno de los dos grupos: $p=0.092$ en el grupo de TC, y un valor de $p=0.066$ para el grupo de TI (véase cuadro 10).

		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -1.68$, $p = 0.09$ y T-Intermitente $Z = -1.84$, $p = 0.07$		
		Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.77	3.17
	Semana 12	23	0.61	2.04
T-intermitente	Semana 1	25	1.12	2.32
	Semana 12	22	0.00	0.00

Mareo

No existe cambio significativo (disminución) comparando la semana 12 con la 1 en mareo: $p=0.008$ en el grupo de TC y un valor de $p=0.257$ para el grupo de TI (véase cuadro 11).

Cuadro 11		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -2.67$, $p = 0.01$ y T-Intermitente $Z = -1.13$, $p = 0.26$			
Mareo			Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	2.38	4.91	
	Semana 12	23	0.44	2.09	
T-intermitente	Semana 1	25	0.80	1.58	
	Semana 12	22	0.23	1.07	

Dolor de cabeza

Existe cambio significativo (disminución) para ambos grupos si se compara la semana 12 con la 1 en dolor de cabeza: $p=0.046$, en el grupo de TC y un valor de $p=0.027$ para el grupo de TI (véase cuadro 12).

Cuadro 12		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -2.00$, $p = 0.046$ y T-Intermitente $Z = -2.21$, $p = 0.03$			
Dolor de cabeza			Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.96	3.38	
	Semana 12	23	0.30	1.26	
T-intermitente	Semana 1	25	1.80	3.58	
	Semana 12	22	0.00	0.00	

Ansiedad

Comparando la semana 12 con la 1 existe cambio significativo en ansiedad (disminución) para ambos grupos, de TI con un valor de $p=0.042$ y en el de TC $p=0.049$ (véase cuadro 13).

Cuadro 13 Ansiedad		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -1.97$, $p = 0.049$ y T-Intermitente $Z = -2.21$, $p = 0.042$			
			Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	Semana 1	26	1.42	3.11	
	Semana 12	23	0.30	1.46	
T-intermitente	Semana 1	25	1.04	2.01	
	Semana 12	22	0.00	0.00	

En ambos tratamientos se observaron diferencias significativas al comparar la semana 1 con la semana 12. Se detectó que fue mayor el número de síntomas con diferencia significativa en el TI que en el TC. Se encontraron 8 síntomas con diferencias significativas en el grupo de TI en:

- Aumento de apetito,
- Sudoración,
- Depresión,
- Falta de concentración,
- Insomnio,
- Dolor de cabeza,
- Ansiedad,
- Deseo de beber.

Y en el grupo de TC sólo en 5 de ellos:

- Sudoración,
- Insomnio,
- Mareo,
- Dolor de cabeza,
- Ansiedad.

10.3.4. Comparación de reportes de síntomas en las semanas de consumo de naltrexona y de descanso en el grupo de tratamiento intermitente

Se realizó un análisis intragrupos en el grupo de TI de las semanas con consumo de naltrexona (2,5,8,11) comparando con las semanas de descanso (3,6,9,12) utilizando el estadístico de Ji-cuadrada. No se encontraron diferencias significativas entre las semanas de ingesta de naltrexona y de descanso. Se compararon ambos reportes de síntomas (en las semanas previas al descanso de la ingesta de naltrexona y las semanas del descanso). La semana 2 con la semana 3, la 5 con la 6, la 8 con la 9 y la 11 con la 12, para ver en cual se reportaron más los síntomas, se observó que el reporte de síntomas era similar (véase cuadro 14).

Cuadro 14 p-valores para la ji-cuadrada de Síntomas	Prueba ji-cuadrada para ver diferencias entre los grupos continuo e intermitente. El guión indica que no es posible realizar la prueba				
	Síntoma	Semana 2 y 3	Semana 5 y 6	Semana 8 y 9	Semana 11 y 12
Aumento de Apetito	0.69	0.44	0.63	–	–
Sudoración	0.48	0.09	0.93	0.31	–
Depresión	0.67	0.61	0.17	–	–
Disminución de Apetito	0.67	0.98	0.63	–	–
Falta de Concentración	0.95	0.96	0.17	–	–
Insomnio	0.10	0.60	0.34	–	–
Irritabilidad	0.94	0.14	0.93	–	–
Malestar Estomacal	0.34	0.36	0.34	–	–
Mareo	0.56	0.969	–	1.00	–
Dolor de Cabeza	0.24	0.67	0.17	–	–
Ansiedad	0.21	0.95	0.60	–	–

10.4. Deseo de beber (*craving*)

10.4.1. Porcentajes de deseo de beber por semana

Se obtuvo el porcentaje de sujetos que presentaron el deseo de beber por semana. A continuación se muestran las figuras que contienen los porcentajes e intensidad del deseo de beber en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento (véase figuras 16A y 16B).

No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento en los porcentajes. Se observa que va disminuyendo el número de reportes al transcurrir las semanas. El grupo de TI bajó de 59 a 10% y el de TC de 40 a 7%. Más aún, a partir de la semana 4 el porcentaje de sujetos con deseo de beber siempre estuvo arriba en el TC (véase figura 16A).

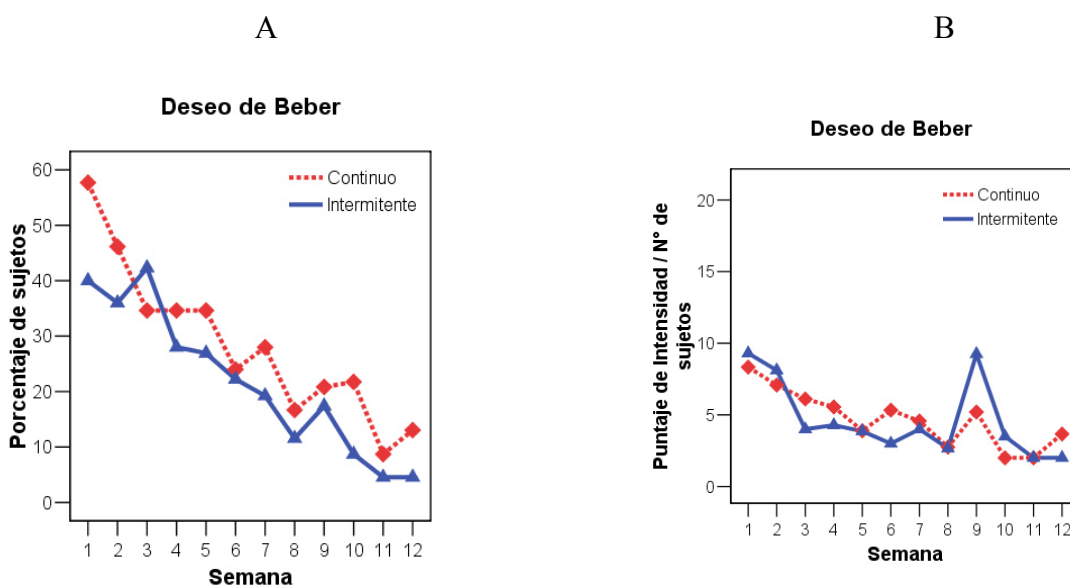


Figura 16. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de sujetos con presencia de deseo de beber entre los dos grupos de tratamiento. (B) Se definió *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 sujetos que lo presentaron. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad de deseo de beber entre los dos grupos de tratamiento $U= 64.0$ ($p= 0.643$).
(*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

10.4.2. Intensidad del deseo de beber

Para el análisis de intensidad del deseo de beber se sumaron los puntajes presentados por todos los sujetos por semana y se dividió entre el número de sujetos que presentaron el deseo de beber. Se observó que bajó la intensidad del deseo de beber para ambos grupos. Se aplicó una prueba U de Mann Whitney para ver si había diferencia significativa en intensidad entre los dos grupos de tratamiento y se demostró la disminución en la intensidad del deseo de beber en ambos grupos. El grupo de TC bajó de un puntaje de 9 a 3 y el de TI de menos de 9 a menos de 3, los dos grupos presentaron un repunte de la intensidad del deseo de beber en la semana 9, siendo más pronunciado en el grupo de TI (véase figura 16 B).

10.4.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de deseo de beber entre las semanas 1 y 12 en ambos grupos de tratamiento

Deseo de beber

Se aplicó una prueba de Wilcoxon para ver si existía diferencia significativa entre la primera y doceava semana en ambos tratamientos. Se observaron diferencias significativas al comparar la media y error estándar de la semana 1 contra la semana 12 en ambos grupos de tratamiento. Se observó que fue mayor el número de veces que se reportó el deseo de beber. Se encontró un cambio significativo (disminución) en ambos grupos, en el de TI $p= 0.011$ y en el de TC $p= 0.006$ (véase cuadro 15).

Cuadro 15 Deseo de beber		Comparación de la diferencia entre la primera y la última semana, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -2.73$, $p = 0.01$ y T-Intermitente $Z = -2.53$, $p = 0.01$		
			Sujetos	Media
T-continuo	Semana 1	26	4.81	7.49
	Semana 12	23	0.48	1.41
T-intermitente	Semana 1	25	3.72	6.93
	Semana 12	22	0.09	0.43

10.4.4. Comparación de reportes de deseo de beber en las semanas de consumo de naltrexona y de descanso en el grupo de tratamiento intermitente

Se aplicó un análisis con el estadístico Ji cuadrada para ver si se encontraban diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Se compararon ambos reportes de deseo de beber (en las semanas previas al descanso de la ingesta de naltrexona y las semanas del descanso). La semana 2 con la semana 3, la 5 con la 6, la 8 con la 9 y la 11 con la 12, para ver en cuál se reportó más el deseo de beber y se observó que eran similares (véase cuadro 16).

Cuadro 16 p-valores de la ji-cuadrada para Deseo de Beber	Prueba ji-cuadrada para ver diferencias entre el grupo continuo e intermitente.				
	Síntoma	Semana 2 y 3	Semana 5 y 6	Semana 8 y 9	Semana 11 y 12
p-valor		0.65	0.69	0.56	1.00

Para el deseo de beber, se midió el número de veces que lo sufrieron en las 12 semanas de duración del estudio, descartándose aquellos sujetos que no reportaron el deseo de beber más de cuatro veces. Al realizar un ANOVA se observó diferencia significativa [$F(1, 45) = 6.45$, $p = 0.0146$] entre el grupo de TC y el de TI. El número promedio de veces que los sujetos en tratamiento continuo desearon beber fue de 19.04 veces por semana (error estándar = 3.33) y para el grupo de tratamiento intermitente se obtuvo una media de 6.68 veces por semana en el

deseo de beber (error estándar = 6.68). Es decir, en promedio se presenta el deseo de beber 12.36 veces más en el grupo continuo que en el intermitente. El grupo de TI tuvo significativamente menores deseos de beber que el grupo de TC (véase cuadros 16a y 16b).

Grupo	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F	P
	1	1787.20	1787.20	6.45	0.01
Error	45	12471.73	277.15		
Total	46	14258.93			

Grupo	Media	Error estándar	Intervalo de Confianza		Sujetos
			Inferior – 95%	Superior +95%	
Continuo	19.04	3.33	12.33	25.75	25
Intermitente	6.68	3.55	-0.47	13.83	22

10.5. Consumo de alcohol

10.5.1. Porcentajes de consumo de alcohol por semana

Se presentan las figuras que contienen los porcentajes e intensidad de consumo de alcohol en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento (véase figuras 17A y 17B).

Se obtuvo el porcentaje de sujetos que presentaron consumo de alcohol por semana. El número de sujetos que muestran consumo de alcohol en cada grupo se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de tratamiento y no fue significativa la diferencia en ninguna semana. El porcentaje promedio de sujetos que bebieron durante el tratamiento fue de 27% para el grupo de tratamiento continuo y de 14% para el de tratamiento intermitente (véase figuras 17A).

10.5.2. Intensidad de consumo de alcohol

Para el análisis de intensidad del consumo de alcohol se sumaron los puntajes presentados por todos los sujetos por semana y se dividió entre el número de sujetos que presentaron el consumo de alcohol. Se aplicó una prueba U de Mann Whitney para ver si había diferencia significativa en intensidad entre los dos grupos de tratamiento (véase figura 17 B).

Al analizar la intensidad en el consumo de alcohol que estuvo representado por el número de copas consumidas entre el número de sujetos que bebieron en cada semana se observó que los pocos sujetos que bebieron no modificaron la intensidad de su consumo con el curso del tratamiento y no se observaron diferencias entre grupos. De la tercera a la novena semanas se observó una franca tendencia a incrementarse el consumo de alcohol en el tratamiento intermitente pero en la décima y décima segunda estuvo muy cercana a las dos primeras semanas.

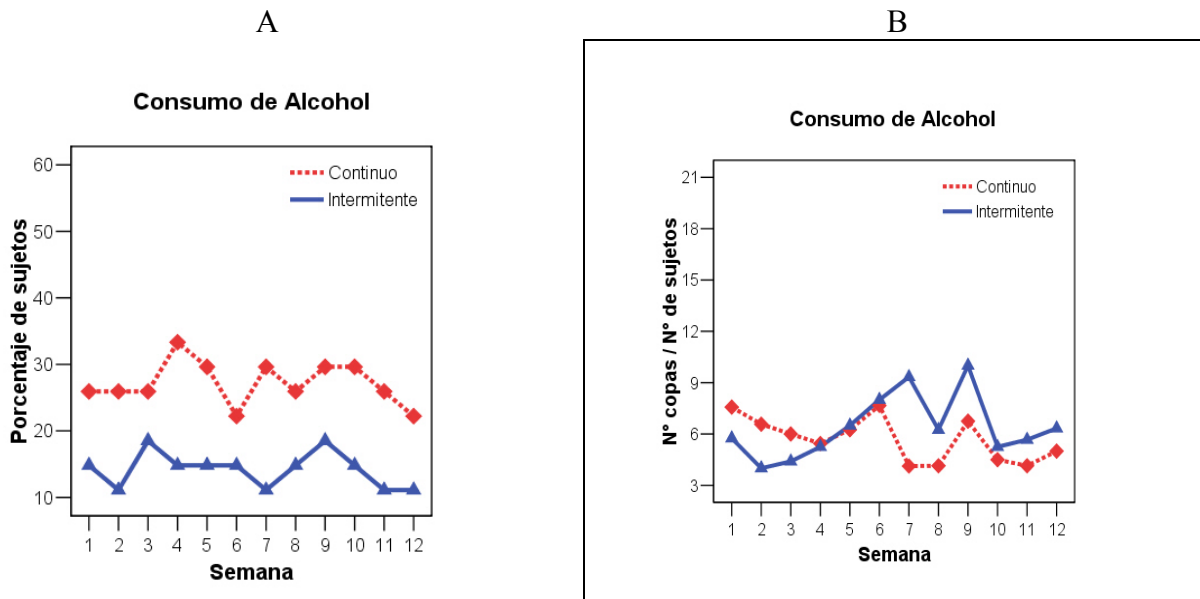


Figura 17. (A) Se presentan los porcentajes de los síntomas en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento y se marcaron con un asterisco (*) aquellas semanas donde se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de sujetos con presencia de consumo de alcohol entre los dos grupos de tratamiento. (B) Se definió el número de copas como la suma del número de veces que bebieron alguna copa en una semana todos los sujetos. Se definió *intensidad del consumo de alcohol* como el número de copas dividido entre el total de sujetos que lo presentaron. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad de consumo de alcohol entre los dos grupos de tratamiento $U= 59.5$ ($p= 0.470$). (*) Indica diferencia significativa, prueba ji-cuadrada.

10.5.3. Análisis intragrupos. Comparación de la diferencia de consumo de alcohol entre las semanas 1 y 12 en ambos grupos de tratamiento

Se aplicó una prueba de Wilcoxon para ver si existía diferencia significativa entre la primera y doceava semanas en ambos tratamientos. Se observaron diferencias significativas al comparar la media y error estándar de la semana 1 contra la semana 12 entre ambos grupos de tratamiento. Comparando la semana 12 con la 1, en consumo de alcohol no existe cambio significativo (disminución) en ninguno de los grupos; en el de TI el valor es de $p=0.916$ y en el de TC el valor es de $p=0.313$ (véase cuadro 17).

Cuadro 17 Consumo de Alcohol		Comparación de la diferencia entre la primera y última semana, por grupo: estadísticos descriptivos y prueba de rangos de Wilcoxon. T-continuo $Z = -1.01$, $p = 0.31$ y T-intermitente $Z = -0.11$, $p = 0.92$		
			Sujetos	Media
T-continuo	Semana 1	27	1.96	3.94
	Semana 12	27	1.11	2.62
T-intermitente	Semana 1	27	0.85	2.09
	Semana 12	27	0.70	2.11

10.5.4. Comparación de reportes de consumo de alcohol en las semanas de ingesta de naltrexona y de descanso

En el análisis que se realizó se aplicó el estadístico Ji cuadrada y no se encontraron diferencias significativas entre las semanas de descanso y las semanas de ingesta de alcohol. Se compararon ambos reportes de consumo de alcohol (en las semanas previas al descanso de la ingesta de naltrexona y las semanas del descanso). La semana 2 con la semana 3, la 5 con la 6, la 8 con la 9 y la 11 con la 12, para ver en cuál se reportaba más el consumo de alcohol, se observó que el reporte de síntomas era similar (véase cuadro 18).

Cuadro 18 p-valores de la ji-cuadrada para Consumo de alcohol	Prueba ji-cuadrada para ver diferencias entre el grupo continuo e intermitente			
	Semana 2 y 3	Semana 5 y 6	Semana 8 y 9	Semana 11 y 12
p-valor	0.44	1.00	0.72	1.00

10.5.5. Intensidad de consumo de alcohol, promedio de copas por semana y días que bebieron

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Se observa que va disminuyendo el número de reportes al transcurrir las semanas. El consumo de alcohol disminuyó en ambos grupos. En intensidad los datos son similares pero es menor la media del TC que el del TI. En el promedio de copas por semana el grupo de TC inicia con un promedio menor que el del TI (8.83-5.00) y termina casi igual. En cambio, el grupo de TI inicia con un promedio de copas más alto, pero lo disminuye más (11.50-3.80). Referente a los días que beben el TC inicia y termina igual con 6 días y el TI inicia con 2 días y termina con 5 (véase cuadros 19 y 20).

Cuadro 19		Frecuencia e intensidad de consumo de alcohol para el grupo de tratamiento continuo				
Frecuencia e intensidad						
	Semana	Total de copas	Número de Sujetos	Intensidad	Días que se bebió por semana	Promedio de copas por semana
	1	53	7	7.57	6	8.83
	2	46	7	6.57	7	6.57
	3	42	7	6.00	6	7.00
	4	49	9	5.44	5	9.80
	5	50	8	6.25	5	10.00
	6	46	6	7.67	5	9.20
	7	33	8	4.13	3	11.00
	8	29	7	4.14	4	7.25
	9	54	8	6.75	6	9.00
	10	36	8	4.50	4	9.00
	11	29	7	4.14	4	7.25
	12	30	6	5.00	6	5.00
		Media de Intensidad		5.68		

Cuadro 20 Frecuencia e intensidad	Frecuencia e intensidad de consumo de alcohol para el grupo de tratamiento intermitente					
	Semana	Total de copas	Número de Sujetos	Intensidad	Días que se bebió por semana	copas por semana
	1	23	4	5.75	2	11.50
	2	12	3	4.00	2	6.00
	3	22	5	4.40	5	4.40
	4	21	4	5.25	3	7.00
	5	26	4	6.50	5	5.20
	6	32		8.00	4	8.00
	7	28	3	9.33	3	9.33
	8	25	4	6.25	5	5.00
	9	50	5	10.00	6	8.33
	10	21	4	5.25	4	5.25
	11	17	3	5.67	3	5.67
	12	19	3	6.33	5	3.80
	Media de Intensidad			6.39		

10.5.6. Análisis de frecuencia de consumo de alcohol

Para obtener la frecuencia de consumo de alcohol, se multiplicó la suma de los días en que se bebió por el número de sujetos que tomaron. La frecuencia de los días que tomaron en el TC disminuyó y en el caso de TI aumentó, el número de sujetos que lo hicieron disminuyó para ambos grupos. Los días bebiendo aumentaron en el TI y en el TC quedaron igual (véase cuadro 21).

Cuadro 21
Frecuencia de consumo de alcohol

Frecuencia de consumo de alcohol para los grupos de tratamiento continuo e intermitente

Semana	Grupo							
	Continuo				Intermitente			
	Sujetos		Días que se bebió	Frecuencia de consumo de alcohol	Sujetos		Días que se bebió	Frecuencia de consumo de alcohol
Tomó	No tomó	Tomó			No tomó			
1	7	20	6	42	4	23	2	8
2	7	20	7	49	3	24	2	6
3	7	20	6	42	5	22	5	25
4	9	18	5	45	4	23	3	12
5	8	19	5	40	4	23	5	20
6	6	21	5	30	4	23	4	16
7	8	19	3	24	3	24	3	9
8	7	20	4	28	4	23	5	20
9	8	19	6	48	5	22	6	30
10	8	19	4	32	4	23	4	16
11	7	20	4	28	3	24	3	9
12	5	22	6	30	3	24	5	15

10.5.7. Intensidad de consumo de alcohol en número de copas

Se sumó el número de copas de todos los sujetos que bebieron en cada semana y se dividió entre los días que bebieron en el mismo lapso y se obtuvo la media de copas por día.

Análisis para consumo de alcohol utilizando el estadístico U de Mann Whitney para encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. En ambos disminuyó el promedio de copas por semana (véase cuadro 22).

Consumo de alcohol	Comparación de la diferencia entre la primera y la última semanas, por grupos: estadísticos descriptivos y prueba U de Mann-Whitney. U = 348, p = 0.72		
	Sujetos	Media	Desviación estándar
T-continuo	27	-0.85	3.78
T-intermitente	27	-0.15	2.87

Se muestra a continuación el número de sujetos que consumió alcohol al menos una vez durante el tratamiento. Con el estadístico Ji-cuadrada no se encontraron diferencias significativas (véase cuadro 23).

Consumo de alcohol durante el tratamiento	Tabla de Contingencia. Grupos continuo e intermitente Ji-cuadrada =1.86, p = 0.17		
	Consumió		Total
	No	Si	
T-continuo	18.5%	31.5%	50.0%
T-intermitente	27.8%	22.2%	50.0%
Total	46.3%	53.7%	100.0%

10.5.8. Razón de momios para medir la probabilidad de ingerir alcohol por grupo

En el análisis del consumo de alcohol se constató que en el grupo de TC tomó en total 31.5% y no lo hizo 18.5% de los sujetos, en el grupo de tratamiento intermitente tomó 22% de los sujetos y se mantuvo en abstinencia 27.8% de ellos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a si tomaron o no $p=0.17$.

En el cuadro 23 se muestra el número de sujetos que consumió alcohol al menos una vez en el transcurso del tratamiento por grupo. La prueba ji-cuadrada muestra que no existen

diferencias significativas entre ambos tratamientos ($\chi^2=1.86$, $df=1$, $p=0.17$). Sin embargo, calculando el estadístico de razón de verosimilitud para la razón de momios observamos que la estimación de ésta fue de 2.16, y el intervalo de probabilidad de 15% (equivalente a un intervalo de confianza del 95%) fue de 0.72, 6.31, mostrando que puede ser hasta seis veces más probable que un sujeto del grupo continuo consuma alcohol comparado con el grupo intermitente (véase figura 18).

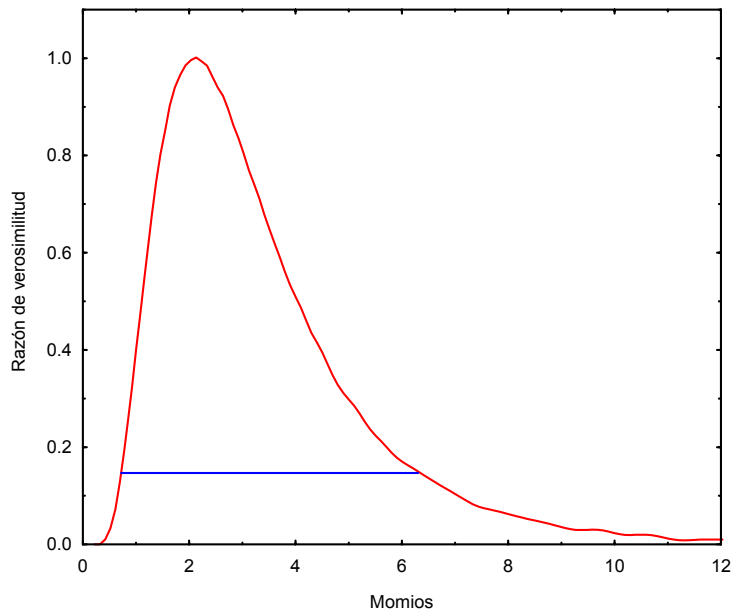


Figura 18. Gráfica de la razón de verosimilitud para la razón de momios de los grupos con respecto a si consumieron alcohol.

10.6. Recaída en el consumo de alcohol

En la figura 18 se muestra la función de supervivencia para la comparación de los grupos con respecto a la recaída en el consumo de alcohol desde el inicio del tratamiento. La prueba de Log-Rank arroja un p valor de 0.148 por lo cual se concluye que no existen diferencias significativas entre los grupos. El análisis arrojó que el tiempo promedio de recaída para el grupo continuo fue de 39.18 días (error estándar = 5.36, IC del 95% = (28.68, 49.69), mientras

que el grupo intermitente tuvo un tiempo promedio de recaída de 43.3 días (error estándar = 4.28, IC del 95% = (34.90 51.69)). Así pues, en el grupo continuo el tiempo de recaída del paciente es menor en 4 días que en el grupo intermitente.

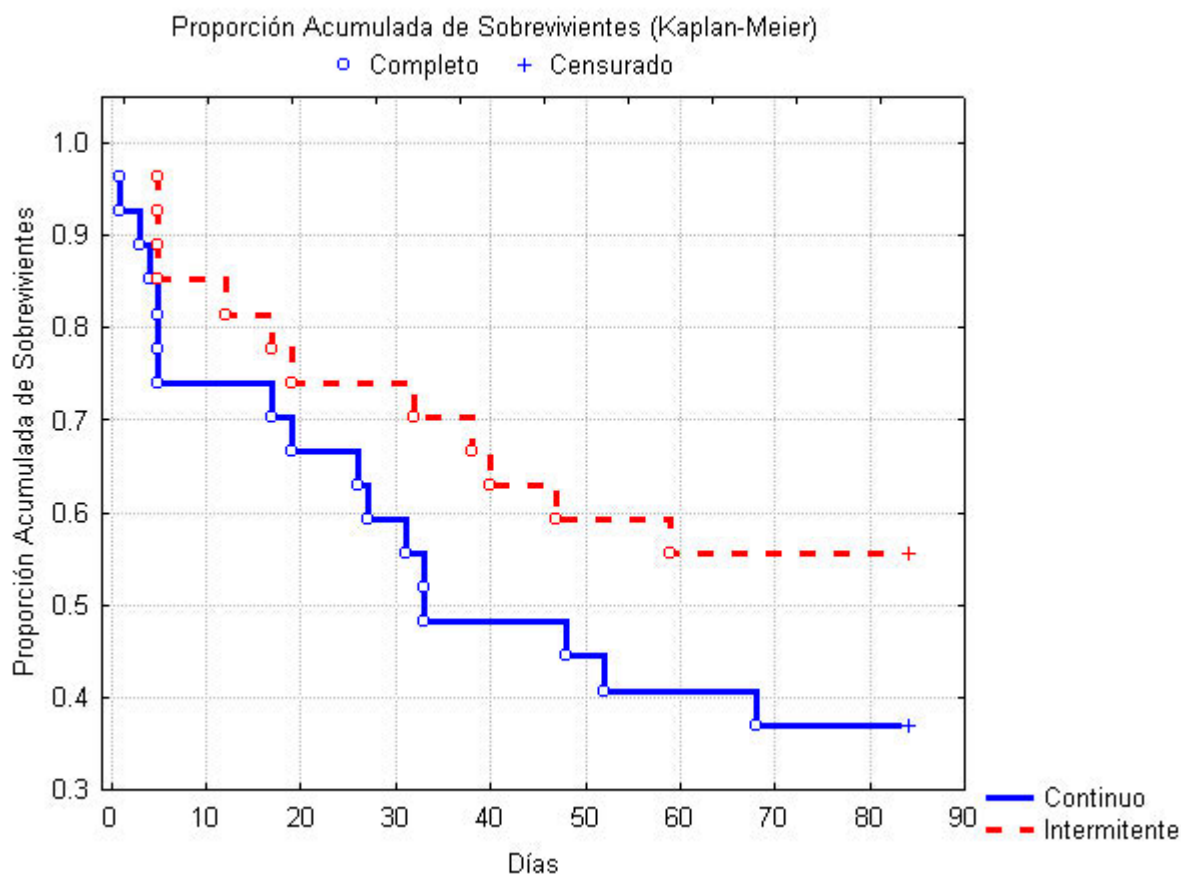


Figura 19. Tiempo de recaída en la curva de sobrevivencia Kaplan Meier prueba de Log-Rank = 2.1, $df = 1$, $p = 0.15$.

Por otra parte, como se observa en la figura 19, en el día 68 el 37% ($n=10$) de los pacientes en el grupo continuo se mantenían sin beber alcohol. Y en el grupo intermitente, para el día 59 de estudio, se mantenía el 56% ($n=17$) de los pacientes sin beber alcohol. En este renglón, se muestra superior el grupo intermitente.

10.6.1. Recaída en el consumo de alcohol en el postratamiento

Se refiere a la etapa de seguimiento en la que se realizaron los registros de consumo de alcohol. Una vez concluido el tratamiento con naltrexona la terapia cognoscitiva conductual fue mantenida durante 6 meses más con las siguientes características: se espació la periodicidad entre las sesiones para permitir la independencia del paciente. Los datos obtenidos de los pacientes fueron corroborados por vía telefónica con los familiares de los mismos. Se consideró recaída cuando hubo un consumo de 5 o más copas en cada ocasión de ingesta. El grado de abstinencia se definió como el número de días en los que el sujeto no consumió alcohol.

El cuadro 24 muestra el número de sujetos con recaída en cada uno de los grupos de tratamiento.

Cuadro 24 Consumo de alcohol	Número de sujetos con recaída en cada uno de los grupos de tratamiento		
	No censurados	Censurados	Total
T-contino	19 (70.37%)	8 (29.63%)	27 (100%)
T-intermitente	19 (70.37%)	8 (29.63%)	27 (100%)
Total	38 (70.37%)	16 (29.63%)	54 (100%)

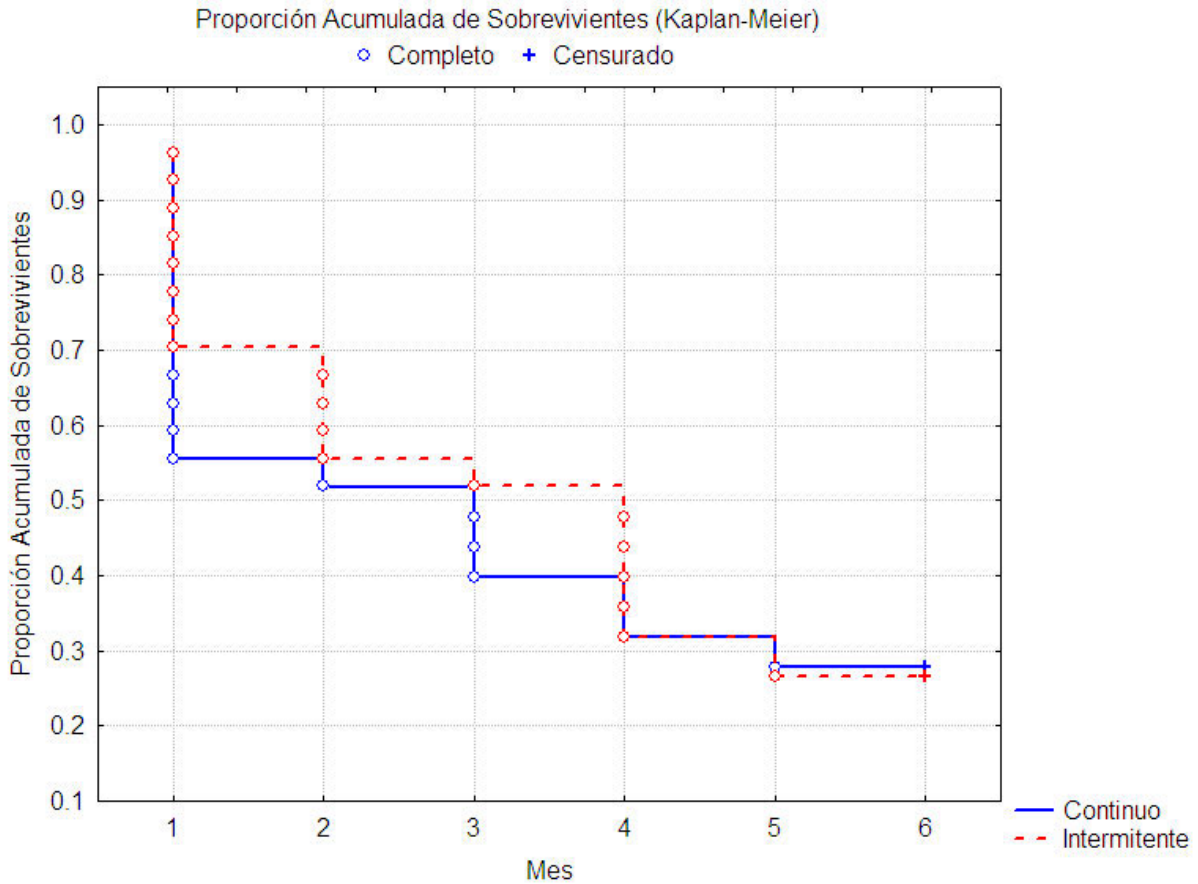


Figura 20. Tiempo de recaída en la curva de sobrevivencia Kaplan Meier prueba de Log-Rank, por cada uno de los 6 meses del postratamiento.

Utilizando la prueba Log-Rank de Kaplan-Meier, no se encontraron diferencias significativas en las recaídas entre el tratamiento continuo y el intermitente en los seis meses posteriores al medicamento ($L=287$, $p=0.77$). Sin embargo, en la proporción acumulada de sobrevivientes (figura 20) se observa que recaen más rápido los sujetos del tratamiento continuo. Pues en el primer mes, recayó el 45% del TC mientras que sólo ocurrió el 27% con los del TI. A partir del mes 4 ambos grupos son prácticamente iguales, recayendo alrededor del 75% en cada grupo. De los sujetos que fueron censurados (8 de cada grupo) 5 sujetos del TC y 4 del TI se mantuvieron en abstinencia total hasta el término del postratamiento.

11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se corroboraron la mayoría de las hipótesis. La adherencia al tratamiento fue mayor en el grupo de TI, esto debido probablemente a que también los síntomas colaterales fueron menos reportados por los sujetos de este grupo. Es decir, al reducirse la dosis en este tratamiento se redujeron también los síntomas colaterales, es probable que esto haya influido en que se diera una mayor adherencia terapéutica en este tratamiento. La GGT, en efecto, disminuyó en ambos grupos, siendo mayor esa disminución en el TI, no siendo así en el postratamiento. El consumo de alcohol se redujo en ambos grupos casi en la misma proporción. En cambio, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la recaída se pudo observar que tanto en el tratamiento como en el postratamiento, recayeron antes los del TC que los del TI.

En relación a la falta de adherencia terapéutica se observó un número importante de sujetos que fueron dejando el tratamiento en el transcurso de las 12 semanas. Del grupo de tratamiento continuo fueron 51 sujetos; del grupo 2, tratamiento intermitente, fueron 43 sujetos, respectivamente. Esto coincide con las evidencias mostradas por Cheryl Oncken (2001) quien opina que puede deberse probablemente a los síntomas colaterales por la ingesta de naltrexona. Es un poco mayor el número de integrantes del grupo de tratamiento continuo que dejan su tratamiento inconcluso; donde, desde la primera semana de tratamiento, lo abandonan 7 y en la segunda 10, para la tercera semana lo abandonan en total 22 mientras que en el grupo de TI sólo lo habían hecho 13. El mayor número de pacientes lo dejan antes de la sexta semana de tratamiento, esto nos muestra que el tratamiento es abandonado mayormente en las primeras semanas en el grupo de tratamiento continuo. En cambio, en el grupo de tratamiento intermitente es hecho en las semanas posteriores. Esto puede atribuirse a la disminución en la dosis y por lo tanto en los síntomas reportados por estos sujetos, que descansan una semana sin tomar la naltrexona por cada dos semanas de ingerir un comprimido de 50 mg. Esto puede estar influyendo en el hecho de que los efectos adversos sean menos reportados al tomar este antagonista opioide.

Con respecto a los marcadores biológicos, en la enzima GGT se encontraron diferencias significativas entre el pretratamiento y el tratamiento en ambos grupos, tanto el de tratamiento continuo y el de tratamiento intermitente. Es decir, que los pacientes mostraron una reducción significativa en los niveles plasmáticos de la enzima hepática GGT, entre el primer análisis de laboratorio, realizado antes de que iniciaran el tratamiento y el que se les realizó tres meses después cuando lo terminaron. Nuestros resultados muestran semejanza con los resultados reportados por Rubio, 2000; Guardia, 2002; Chick, 2000; Gual, 2001; Volpicelli, 1992; O'malley, 1992 y O'brien 1996. Todos ellos refieren también una reducción en los índices de GGT.

Coincidimos de igual forma con otros investigadores que hablan también de los efectos colaterales de la ingesta de naltrexona, ellos son King (1997), Guardia (2002), O'brien (1996), Chick (2000) quienes refieren síntomas como náusea, anorexia, dispepsia, dolor de cabeza. O'brien habla de dolor de cabeza, náusea, vómito, disminución del apetito sexual, aumento de la ansiedad y la agitación. King (1997) menciona entre los efectos colaterales erección, náusea, vómito, dolor de cabeza, ansiedad, deseo sexual, Ochoa Mangado (2000) también hace mención de otros de ellos: náusea, insomnio, cefalea, nerviosismo, fatiga, mareo, vómito y ansiedad. Landabaso (1997), menciona otros más, sedación pasajera, vértigo ocasional, cefalea náusea. Gual (2001) coincide con algunos también y habla de otros más, náusea, vómito, somnolencia, sedación, astenia, laxitud, fatigabilidad. Rubio (2000) y Chick (2001) de igual forma hablan en sus estudios de algunos de los efectos colaterales, náusea, dispepsia, anorexia, cefalea.

Refiriéndonos al presente trabajo, en el grupo de TC los síntomas de sudoración e irritabilidad son menores que en el de TI. En cambio, en el grupo de TI, desde la octava o novena semana de tratamiento, ya no se presentaron los siguientes síntomas: aumento de apetito, depresión, disminución de apetito, falta de concentración, insomnio, malestar estomacal, dolor de cabeza y ansiedad, lo cual apoya una menor manifestación de síntomas en el grupo de TI. Es decir que se redujo mayormente el síntoma en el TC en sólo 2 síntomas; en cambio, en el TI se redujo más en 8 de ellos. Por lo que en este aspecto fue mejor el TI que el

TC. Se encontró una diferencia significativa entre grupos en la intensidad en 8 síntomas: sudoración, depresión, disminución de apetito, falta de concentración, mareo, dolor de cabeza y malestar estomacal. Fueron menores los síntomas en el TI.

Se observaron diferencias significativas al comparar la media de la semana 1 contra la semana 12 entre ambos grupos de tratamiento. Se observó que fue mayor el número de síntomas que disminuyó significativamente en el TC que en el TI. Ocho síntomas disminuyeron significativamente en el grupo de TI (aumento de apetito, sudoración, depresión, falta de concentración, insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, y deseo de beber). En cambio, en el grupo de TC sólo 5 de ellos disminuyeron significativamente (sudoración, insomnio, mareo, dolor de cabeza, ansiedad) (4 de los síntomas se repitieron en ambos grupos).

Estos resultados muestran una semejanza con los de Guardia (2002) quien menciona que los síntomas fueron disminuyendo a partir de la segunda semana de tratamiento. De igual forma Ochoa Mangado (2000), nos comenta que estos efectos tienden a producirse en las etapas tempranas del tratamiento y se resuelven generalmente en una o dos semanas. Los resultados pueden ser importantes en el avance clínico, porque pacientes que presentan efectos colaterales potencialmente desagradables de la naltrexona, pueden estar en alto riesgo de abandono prematuro, alternativamente, si los efectos no son tan intensos, algunos pacientes pueden interpretar esto como que la medicación está actuando.

Se observa que va disminuyendo de forma notoria el porcentaje del número de reportes y la intensidad del deseo de beber en ambos grupos. Se observaron diferencias significativas al comparar la media y error estándar de la semana 1 contra la semana 12 en ambos grupos de tratamiento. En promedio se presentó el deseo de beber 12.36 veces más en el grupo de TC que en el de TI. Se puede observar que en el presente trabajo, tal como lo documentan otros autores, hay una disminución en el impulso imperioso por beber alcohol (Vollpicelli, 1992; O'malley, 1992 y O'brien, 1996, Antón, 2001; Gual, 2000).

En relación al consumo de alcohol, el número de sujetos que lo ingieren en cada grupo se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de tratamiento. Se observó que los pocos sujetos que bebieron no modificaron la intensidad de su consumo con el curso del tratamiento. El porcentaje promedio de sujetos que bebieron durante el tratamiento fue de 27% para el grupo de tratamiento continuo y de 14% para el de tratamiento intermitente. A pesar de que desde el inicio del estudio, el porcentaje de sujetos bebiendo fue mayor en el grupo de TC, este porcentaje es bajo si consideramos que estamos tratando con una población de sujetos alcohólicos, es decir, el 100% de los sujetos bebía. Por lo tanto, una reducción al 76.3% en el grupo de TC y al 86% en el de TI representa un decremento sustancial y quizás lo más importantes es que esta disminución se haya mantenido a lo largo del tratamiento en ambos grupos donde 4 del TI y 5 del TC se mantuvieron en abstinencia total. El promedio de copas que bebieron se redujo para ambos grupos siendo mayor la reducción en el de TI que en el de TC. En cuanto a la probabilidad de ingerir alcohol muestra que puede ser 6 veces más probable que un sujeto del grupo de TC consuma alcohol comparado con el grupo de TI. Se encuentran evidencias en nuestros resultados, tal como lo aseveran algunos investigadores, de que la naltrexona es un antagonista que se une a los receptores opioides disminuyendo el efecto reforzante y por ende la necesidad de ingerir alcohol (Volpicelli, 1992; O'malley, 1992; Volpicelli, 1995; O'malley, 1995; O'malley, 1996; Melus, 1996^a, De la Gándara y colaboradores, 1999; Catafau, 1999; Waele y Gianoulakis, 1997; Linseman, 1997; Sinclair, 1996; Guardia, 2002). El promedio de copas que bebieron se redujo para ambos grupos, siendo mayor la reducción en el grupo de TI que en el de TC. Nuestros resultados coinciden con lo que ha sido descrito por algunos autores que han realizado estudios similares, ellos refieren que este tratamiento produce una reducción en el consumo de alcohol, disminución del número de copas y elevación en la tasa de abstinencia (Volpicelli, 1992; O'malley, 1992; Volpicelli, 1995; O'malley, 1995; O'malley, 1996; Gordis, 2000; Antón, 2001 Guardia, 2002; Catafau, 1999; King, 1997; Hyyti, 1999; O'brien, 1996).

En cuanto a la recaída en el consumo de alcohol se observó que en el grupo de TC el tiempo de recaída del paciente es menor en 4 días que en el grupo de TI. Es decir, recae 4 días antes el de TC que el de TI, esto refiriéndonos a las 12 semanas de tratamiento. Si nos

referimos a las 24 semanas del postratamiento en la proporción acumulada de sobrevivientes observamos que recaen más rápido los sujetos del tratamiento continuo, pues en el primer mes recayó el 45% de los sujetos de TC y sólo el 27% de los de TI. A partir del mes 4 ambos grupos son prácticamente iguales, recayendo alrededor del 75% en cada grupo. Durante las 12 semanas de tratamiento y las 24 del postratamiento es más lenta la recaída en el grupo de TI. Lo que podría estar dando evidencia de que un tratamiento intermitente puede tener mayor eficacia al disminuir el riesgo de recaída. Estos resultados son semejantes a lo confirmado por otros autores acerca de la probabilidad de que los tratamientos con naltrexona disminuyen el riesgo de recaída, aumentando a su vez las tasas de abstinencia (Catafau, 1999; King, 1997; Sinclair, 1996; O'brien, 1996; Jean-Pascal y Gianoulakis, 1997; Volpicelli, 1992; O'malley, 1992; Hyytia, 1999; Guardia, 2002).

Hyytia y Antón (2001) informan en sus estudios no haber observado evidencias de que los pacientes que recibieron naltrexona recayeran de forma inmediata en el consumo como se había sugerido en los estudios experimentales.

Además, hay evidencia en estudios realizados con humanos de que la naltrexona combinada con apoyo psicoterapéutico incrementa la eficacia del tratamiento (O'malley, 1992; Volpicelli, 1992; O'malley, 1995; O'malley, 1996; Gordis, 2000; Antón, 2001). Antón enuncia una confirmación de la eficacia en los tratamientos citados. En la terapia cognoscitiva conductual el terapeuta ayuda al cliente a aprender nuevas habilidades para hacer frente a los problemas o conductas inadecuadas como el abuso del alcohol (Antón, 2001). Nuestros resultados muestran una similitud con los publicados por O'malley, Gordis, Volpicelli, sobre todo con los de Antón quien se refiere a la combinación de la naltrexona con la psicoterapia cognoscitiva-conductual (O'malley, 1992; Volpicelli, 1992; O'malley, 1995; O'malley, 1996; Gordis, 2000; Antón, 2001).

El objetivo de nuestro estudio fue reproducir el tratamiento ortodoxo o clásico e implementar una nueva estrategia farmacológica que redujera la dosis del fármaco para

disminuir los efectos colaterales para aumentar la eficacia de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

Lo que es muy conveniente del tratamiento implementado en este estudio es que mientras que el tratamiento farmacológico está atendiendo la dependencia física al alcohol el tratamiento psicoterapéutico atiende la dependencia psicológica. En este rubro hay diferentes tipos de consejería en los cuales se enseña a los alcohólicos en recuperación, a identificar situaciones y sentimientos que promueven la urgencia de beber alcohol. Este abordaje psicoterapéutico también le ayuda a desarrollar otras estrategias para enfrentarse a estas situaciones y sentimientos sin incluir el alcohol. Otras de las grandes ventajas que conlleva este tratamiento es que no requiere de hospitalización o internamiento y puede ser deambulatorio, además no se requiere de forma indispensable que el paciente deje de consumir alcohol para llevarlo a cabo. Por lo que disminuir la cantidad que se consume ya es en sí mismo benéfico para el alcohólico.

Por todos estos resultados que hemos planteado podemos llegar a la conclusión de que puede ser factible y conveniente extender el tratamiento a cuatro o seis meses, dado que de esta forma estaríamos dando la misma dosis de un tratamiento continuo de 3 meses, pero reduciendo la intensidad de los síntomas, sin demeritar su eficacia. Lo que nos permitiría trabajar mayor tiempo con las estrategias de afrontamiento del paciente, en sus hábitos de ingesta de alcohol y de esta forma que él pueda lograr un mayor autocontrol. Es importante en estudios de TI futuros poder observar con detenimiento si son los pacientes alcohólicos con un índice bajo o alto de consumo los que salen mayormente beneficiados en este tipo de tratamiento. Es decir, clasificar a los sujetos por índices de consumo y compararlos entre sí para poder determinar a quiénes les resulta mejor esta estrategia de TI. Hyytia y Antón (2001) no observaron evidencias de que los pacientes que recibieron naltrexona recayeran de forma inmediata en el consumo de alcohol. Estos datos apoyan la noción de que el tratamiento con naltrexona conjuntamente con terapia psicosocial debe ser superior a 3 meses y en el futuro es probable que se puedan identificar subgrupos de pacientes que precisen un tratamiento prolongado para mejorar la tasa de éxito a largo plazo. De alguna manera el aumento de cuatro

a seis meses coincide con la propuesta hecha por Hyytia y Antón (2001). Hubo una alta información de efectos adversos durante el tratamiento y con respecto al tiempo que ellos utilizaron la psicoterapia cognoscitiva conductual. En este estudio, ellos dieron 4 sesiones únicamente en todo el tratamiento, en las semanas 1, 2, 5 y 12. En cambio, en nuestro estudio se realizó una vez por semana. Dichos autores señalan que puede ser benéfico el tratamiento siempre y cuando se implemente la terapia cognoscitiva. La posibilidad de usar la naltrexona sin el retiro del alcohol es de relevancia particular sólo desde un punto de vista de salud pública, porque aumenta el número total de pacientes que pueden ser tratados. La gran importancia clínica que tiene el impacto de la psicoterapia del tratamiento combinado con la naltrexona, hace necesario evaluar y comprender qué individuos pueden necesitar tratamientos más prolongados, pero sobre todo cómo influye la duración del tratamiento en el uso y abuso del alcohol en períodos prolongados de tiempo después de haber concluido el tratamiento. Antes de entender esto, hay que comprender cómo varía la recaída en variaciones de tiempos de intermitencia en la medicación y psicoterapia.

En resumen, una de las mayores aportaciones que se puede apreciar en este trabajo es la evidencia de que a pesar de no usar la dosis que se utiliza en el tratamiento ortodoxo, los sujetos reducen su GGT, su deseo por beber y su ingesta de alcohol, incluso se mantienen en abstinencia total algunos de ellos (4); en total se utilizan 28 comprimidos de 50 mg/día menos de naltrexona en el TI que en el TC.

Las limitaciones que pudieron ser observadas en el presente trabajo fueron: la alta deserción que se presentó; el número de sujetos que abandonaron el tratamiento antes de empezarlo y antes de terminarlo, que podrían haber sido incluidos en los análisis realizados, lo que provocó la reducción de la muestra de manera importante. El hecho de que los sujetos, en algunos de los casos, no partieron de líneas bases homogéneas en ambos grupos. Por lo que se considera necesario continuar realizando estudios con las estrategias propuestas en el presente, con muestras de mayor tamaño. Puede explorarse con las mismas estrategias descritas en muestras de jóvenes y mujeres alcohólicas.

12. CONCLUSIONES

Las conclusiones resultado de la observación del total del proceso de investigación se resumen en los siguientes puntos:

1. La adherencia terapéutica al tratamiento fue mayor en el grupo de TI que en el de TC.
2. Un mayor número de pacientes del grupo TC deja el tratamiento en las primeras semanas, mientras que el de TI lo hace en las semanas posteriores.
3. Los dos grupos de tratamiento, el de TC y el de TI, presentan una diferencia significativa en la disminución de los niveles plasmáticos de la enzima hepática GGT del pretratamiento al tratamiento.
4. Fueron menos los porcentajes de sujetos que presentaron los síntomas y menos intensos en el grupo de TI que en el de TC.
5. Se encontraron diferencias significativas en un mayor número de síntomas en el grupo de TI al comparar las semanas 1 y 12 que en el de TC.
6. En ambos grupos disminuyó el deseo de beber. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, sin embargo es 12.36 veces más probable que sienta deseos de tomar un sujeto del grupo de TC que uno del de TI.
7. El porcentaje de sujetos que bebieron durante el tratamiento fue mayor en el grupo de TC que en el de TI. Es 6 veces más probable que consuma alcohol un sujeto del grupo de TC que uno del de TI. El promedio de copas que bebieron se redujo en ambos grupos.

8. En las 12 semanas de tratamiento como en las 24 de postratamiento, es más lenta la recaída en el grupo de TI que en el de TC, lo que puede estar dando evidencias de que el TI puede tener mayor eficacia al disminuir el riesgo de este factor.

13. ANEXOS

Anexo 1

En las siguientes tablas se presenta el número de sujetos que reportaron el síntoma por semana en cada uno de los grupos.

Se obtuvieron los datos de cada síntoma para cada semana durante las 12 semanas.

Aumento de apetito

Cuadro 1 Aumento de apetito Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.80, p = 0.18		
	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	53.8%	46.2%	100.0%
T-Intermitente	72.0%	28.0%	100.0%
Total	62.7%	37.3%	100.0%

Cuadro 2 Aumento de apetito Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.23, p = 0.63		
	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
T-Intermitente	68.0%	32.0%	100.0%
Total	64.7%	35.3%	100.0%

Cuadro 3		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 3		Ji-cuadrada = 0.09, p = 0.76		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	69.2%	30.8%	100.0%
	T-Intermitente	73.1%	26.9%	100.0%
	Total	71.2%	28.8%	100.0%

Cuadro 4		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 4		Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.93		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%
	T-Intermitente	72.0%	28.0%	100.0%
	Total	72.5%	27.5%	100.0%

Cuadro 5		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 5		Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.94		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	76.9%	23.1%	100.0%
	Total	76.5%	23.5%	100.0%

Cuadro 6		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 6		Ji-cuadrada = 0.24, p = 0.62		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	80.0%	20.0%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	82.7%	17.3%	100.0%

Cuadro 7		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 7		Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.95		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	80.0%	20.0%	100.0%
	T-Intermitente	80.8%	19.2%	100.0%
	Total	80.4%	19.6%	100.0%

Cuadro 8		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 8		Ji-cuadrada = 3.90, p = 0.048		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	70.8%	29.2%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	82.0%	18.0%	100.0%

Cuadro 9		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 9		Ji-cuadrada = 3.95, p = 0.047		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	75.0%	25.0%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	85.1%	14.9%	100.0%

Cuadro 10		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Aumento de apetito Semana 10		Ji-cuadrada = 2.90, p = 0.09		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	79.2%	20.8%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	87.2%	12.8%	100.0%

Cuadro 11 Aumento de apetito Semana 11		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 5.38, p = 0.02		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	78.3%	21.7%	100.0%	
T-Intermitente	100.0%		100.0%	
Total	88.9%	11.1%	100.0%	

Cuadro 12 Aumento de apetito Semana 12		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.08, p = 0.08		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	87.0%	13.0%	100.0%	
T-Intermitente	100.0%		100.0%	
Total	93.3%	6.7%	100.0%	

Sudoración

Cuadro 13 Sudoración Semana 1		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 6.53, p = 0.01		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%	
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%	
Total	76.5%	23.5%	100.0%	

Cuadro 14 Sudoración Semana 2		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.80, p = 0.18		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%	
T-Intermitente	88.0%	12.0%	100.0%	
Total	80.4%	19.6%	100.0%	

Cuadro 15 Sudoración Semana 3		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.43, p = 0.51		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%	
T-Intermitente	80.8%	19.2%	100.0%	
Total	76.9%	23.1%	100.0%	

Cuadro 16 Sudoración Semana 4		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.27, p = 0.61		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	92.3%	7.7%	100.0%	
T-Intermitente	88.0%	12.0%	100.0%	
Total	90.2%	9.8%	100.0%	

Cuadro 17 Sudoración Semana 5		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.08, p = 0.30		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	88.5%	11.5%	100.0%	
T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%	
Total	92.3%	7.7%	100.0%	

Cuadro 18 Sudoración Semana 6		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.23, p = 0.27		
	Ausente	Presente	Total	
T-Continuo	92.0%	8.0%	100.0%	
T-Intermitente	81.5%	18.5%	100.0%	
Total	86.5%	13.5%	100.0%	

Cuadro 19 Sudoración Semana 7	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58			
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	96.0%	4.0%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	94.1%	5.9%	100.0%

Cuadro 20 Sudoración Semana 8	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.45, p = 0.50			
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
	Total	94.0%	6.0%	100.0%

Cuadro 21 Sudoración Semana 9	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.00, p = 0.32			
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	91.5%	8.5%	100.0%

Cuadro 22 Sudoración Semana 10	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58			
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 23 Sudoración Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.88, p = 0.17		
		Ausente	Presente
T-Continuo	82.6%	17.4%	100.0%
T-Intermitente	95.5%	4.5%	100.0%
Total	88.9%	11.1%	100.0%

Cuadro 24 Sudoración Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.99, p = 0.32		
		Ausente	Presente
T-Continuo	95.7%	4.3%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	97.8%	2.2%	100.0%

Depresión

Cuadro 25 Depresión Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.92		
		Ausente	Presente
T-Continuo	69.2%	30.8%	100.0%
T-Intermitente	68.0%	32.0%	100.0%
Total	68.6%	31.4%	100.0%

Cuadro 26 Depresión Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.19, p = 0.14		
		Ausente	Presente
T-Continuo	76.9%	23.1%	100.0%
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%
Total	84.3%	15.7%	100.0%

Cuadro 27 Depresión Semana 3	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.59, p = 0.44		
		Ausente	Presente
T-Continuo	80.8%	19.2%	100.0%
T-Intermitente	88.5%	11.5%	100.0%
Total	84.6%	15.4%	100.0%

Cuadro 28 Depresión Semana 4	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.67, p = 0.41		
		Ausente	Presente
T-Continuo	84.6%	15.4%	100.0%
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%
Total	88.2%	11.8%	100.0%

Cuadro 29 Depresión Semana 5	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.59, p = 0.44		
		Ausente	Presente
T-Continuo	80.8%	19.2%	100.0%
T-Intermitente	88.5%	11.5%	100.0%
Total	84.6%	15.4%	100.0%

Cuadro 30 Depresión Semana 6	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.28, p = 0.60		
		Ausente	Presente
T-Continuo	96.0%	4.0%	100.0%
T-Intermitente	92.6%	7.4%	100.0%
Total	94.2%	5.8%	100.0%

Cuadro 31 Depresión Semana 7	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.98		
		Ausente	Presente
T-Continuo	92.0%	8.0%	100.0%
T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
Total	92.2%	7.8%	100.0%

Cuadro 32 Depresión Semana 8	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.93		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
Total	92.0%	8.0%	100.0%

Cuadro 33 Depresión Semana 9	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.98, p = 0.03		
		Ausente	Presente
T-Continuo	95.8%	4.2%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	97.9%	2.1%	100.0%

Cuadro 34 Depresión Semana 10	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 35 Depresión Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.99, p = 0.32		
		Ausente	Presente
T-Continuo	95.7%	4.3%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	97.8%	2.2%	100.0%

Cuadro 36 Depresión Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	95.6%	4.4%	100.0%

Disminución de apetito

Cuadro 37 Disminución de apetito Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 4.19, p = 0.04		
		Ausente	Presente
T-Continuo	69.2%	30.8%	100.0%
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%
Total	80.4%	19.6%	100.0%

Cuadro 38 Disminución de apetito Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.14, p = 0.08		
		Ausente	Presente
T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%
Total	82.4%	17.6%	100.0%

Cuadro 39 Disminución de apetito Semana 3	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.17, p = 0.69		
		Ausente	Presente
T-Continuo	84.6%	15.4%	100.0%
T-Intermitente	88.5%	11.5%	100.0%
Total	86.5%	13.5%	100.0%

Cuadro 40 Disminución de apetito Semana 4	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.07, p = 0.08		
		Ausente	Presente
T-Continuo	88.5%	11.5%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	94.1%	5.9%	100.0%

Cuadro 41 Disminución de apetito Semana 5	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.17, p = 0.28		
		Ausente	Presente
T-Continuo	88.0%	12.0%	100.0%
T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
Total	92.2%	7.8%	100.0%

Cuadro 42 Disminución de apetito Semana 6	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.44, p = 0.51		
		Ausente	Presente
T-Continuo	92.0%	8.0%	100.0%
T-Intermitente	96.3%	3.7%	100.0%
Total	94.2%	5.8%	100.0%

Cuadro 43 Disminución de apetito Semana 7		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.13, p = 0.15		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	84.0%	16.0%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
	Total	90.2%	9.8%	100.0%

Cuadro 44 Disminución de apetito Semana 8		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.95, p = 0.33		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	83.3%	16.7%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	88.0%	12.0%	100.0%

Cuadro 45 Disminución de apetito Semana 9		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 46 Disminución de apetito Semana 10		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.07, p = 0.08		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 47 Disminución de apetito Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	95.6%	4.4%	100.0%

Cuadro 48 Disminución de apetito Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.99, p = 0.32		
		Ausente	Presente
T-Continuo	95.7%	4.3%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	97.8%	2.2%	100.0%

Falta de concentración

Cuadro 49 Falta de concentración Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.24, p = 0.27		
		Ausente	Presente
T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
T-Intermitente	76.0%	24.0%	100.0%
Total	68.6%	31.4%	100.0%

Cuadro 50 Falta de concentración Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.41, p = 0.53		
		Ausente	Presente
T-Continuo	76.9%	23.1%	100.0%
T-Intermitente	84.0%	16.0%	100.0%
Total	80.4%	19.6%	100.0%

Cuadro 51 Falta de concentración Semana 3		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.50, p = 0.48		
			Presente	Total
			23.1%	
	T-Intermitente	84.6%		100.0%
	Total	80.8%	19.2%	100.0%

Falta de concentración Semana 4		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.21, p = 0.64		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	88.5%	11.5%	100.0%
	T-Intermitente	84.0%	16.0%	100.0%
	Total	86.3%	13.7%	

Cuadro 53 Falta de concentración Semana 5		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.22, p = 0.64		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	92.3%	7.7%	100.0%
	T-Intermitente	88.5%	11.5%	100.0%
	Total	90.4%	9.6%	100.0%

Cuadro 54 Falta de concentración Semana 6		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.92		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	88.0%	12.0%	100.0%
	T-Intermitente	88.9%	11.1%	100.0%
	Total	88.5%	11.5%	100.0%

Cuadro 55 Falta de concentración Semana 7		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.59, p = 0.44		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	92.0%	8.0%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	88.5%	11.5%	100.0%

Cuadro 56 Falta de concentración Semana 8		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.32, p = 0.57		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	90.0%	10.0%	100.0%

Cuadro 57 Falta de concentración Semana 9		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.7%	4.3%	100.0%

Cuadro 58 Falta de concentración Semana 10		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.07, p = 0.08		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 59 Falta de concentración Semana 11		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.08, p = 0.08		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.0%	13.0%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	93.3%	6.7%	100.0%

Cuadro 60 Falta de concentración Semana 12		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.6%	4.4%	100.0%

Insomnio

Cuadro 61 Insomnio Semana 1		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.33, p = 0.07		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	38.5%	61.5%	100.0%
	T-Intermitente	64.0%	36.0%	100.0%
	Total	51.0%	49.0%	100.0%

Cuadro 62 Insomnio Semana 2		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.01, p = 0.91		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
	T-Intermitente	60.0%	40.0%	100.0%
	Total	60.8%	39.2%	100.0%

Cuadro 63		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.56, p = 0.21		
Insomnio Semana 3		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	65.4%	34.6%	100.0%
	T-Intermitente	80.8%	19.2%	100.0%
	Total	73.1%	26.9%	100.0%

Cuadro 64		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = .09, p = 0.76		
Insomnio Semana 4		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	80.8%	19.2%	100.0%
	T-Intermitente	84.0%	16.0%	100.0%
	Total	82.4%	17.6%	100.0%

Cuadro 65		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 4.15, p = 0.042		
Insomnio Semana 5		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	96.0%	4.0%	100.0%
	Total	86.0%	14.0%	100.0%

Cuadro 66		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.77, p = 0.18		
Insomnio Semana 6		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	80.0%	20.0%	100.0%
	T-Intermitente	92.6%	7.4%	100.0%
	Total	86.5%	13.5%	100.0%

Cuadro 67		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.75, p = 0.10		
Insomnio Semana 7		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	92.6%	7.4%	100.0%
	Total	84.6%	15.4%	100.0%

Cuadro 68		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.41, p = 0.07		
Insomnio Semana 8		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	79.2%	20.8%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
	Total	88.0%	12.0%	100.0%

Cuadro 69		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
Insomnio Semana 9		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.7%	4.3%	100.0%

Cuadro 70		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
Insomnio Semana 10		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.7%	4.3%	100.0%

Cuadro 71		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 4.20, p = 0.04		
Insomnio Semana 11		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	82.6%	17.4%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	91.1%	8.9%	100.0%

Cuadro 72		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
Insomnio Semana 12		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.6%	4.4%	100.0%

Irritabilidad

Cuadro 73		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.63 , p = 0.43		
Irritabilidad Semana 1		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
	T-Intermitente	72.0%	28.0%	100.0%
	Total	66.7%	33.3%	100.0%

Cuadro 74		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.24, p = 0.27		
Irritabilidad Semana 2		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
	T-Intermitente	76.0%	24.0%	100.0%
	Total	68.6%	31.4%	100.0%

Cuadro 75		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.12, p = 0.73		
Irritabilidad Semana 3		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	80.8%	19.2%	100.0%
	T-Intermitente	76.9%	23.1%	100.0%
	Total	78.8%	21.2%	100.0%

Cuadro 76		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.22, p = 0.73		
Irritabilidad Semana 4		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	84.6%	15.4%	100.0%
	T-Intermitente	88.0%	12.0%	100.0%
	Total	86.3%	13.7%	100.0%

Cuadro 77		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.22, p = 0.64		
Irritabilidad Semana 5		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	88.5%	11.5%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	90.4%	9.6%	100.0%

Cuadro 78		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.95, p = 0.33		
Irritabilidad Semana 6		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	88.0%	12.0%	100.0%
	T-Intermitente	77.8%	22.2%	100.0%
	Total	82.7%	17.3%	100.0%

Cuadro 79		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.00, p = 0.96		
Irritabilidad Semana 7		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	88.0%	12.0%	100.0%
	T-Intermitente	88.5%	11.5%	100.0%
	Total	88.2%	11.8%	100.0%

Cuadro 80		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.27, p = 0.26		
Irritabilidad Semana 8		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
	Total	92.0%	8.0%	100.0%

Cuadro 81		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58		
Irritabilidad Semana 9		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	95.7%	4.3%	100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 82		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
Irritabilidad Semana 10		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.7%	4.3%	100.0%

Cuadro 83 Irritabilidad Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.08, p = 0.08		
		Ausente	Presente
T-Continuo	87.0%		100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
	93.3%	6.7%	100.0%

Cuadro 84 Irritabilidad Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
			Total
		100.0%	
T-Intermitente		100.0%	100.0%
Total			100.0%

Malestar estomacal

Cuadro 85 Malestar estomacal Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.69, p = 0.06		
		Ausente	Total
T-Continuo	50.0%	50.0%	100.0%
	76.0%	24.0%	100.0%
Total	62.7%		100.0%

Cuadro 86 Malestar estomacal Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.90, p = 0.34		
		Ausente	Total
T-Continuo	73.1%	26.9%	
T-Intermitente		16.0%	100.0%
Total	78.4%		100.0%

Cuadro 87 Malestar estomacal Semana 3		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
			Presente	Total
	T-Continuo		19.2%	
	T-Intermitente	73.1%	26.9%	100.0%
		76.9%	23.1%	100.0%

Cuadro 88 Malestar estomacal Semana 4		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.34, p = 0.56		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%
		80.0%		100.0%
		76.5%	23.5%	

Cuadro 89 Malestar estomacal Semana 5		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.60, p = 0.44		
			Presente	
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	84.6%	15.4%	100.0%
	Total	80.4%	19.6%	

Cuadro 90 Malestar estomacal Semana 6		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
		Ausente	Presente	
	T-Continuo		12.0%	
	T-Intermitente	92.6%	7.4%	100.0%
	Total	90.4%	9.6%	100.0%

Cuadro 91		Ji-cuadrada = 0.40, p = 0.53		
Malestar estomacal Semana 7			Presente	Total
	T-Continuo	92.0%	8.0%	
	T-Intermitente		3.8%	100.0%
	Total	94.1%	5.9%	100.0%

Cuadro 92		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.41, p = 0.07		
Malestar estomacal		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	79.2%	20.8%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%		100.0%
	Total	88.0%	12.0%	100.0%

Cuadro 93		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Malestar estomacal Semana 9		Ausente		Total
		83.3%	16.7%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	91.5%	8.5%	100.0%

Cuadro 94		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.07, p = 0.08		
Malestar estomacal Semana 10		Ausente		Total
		87.5%	12.5%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	93.6%	6.4%	100.0%

Cuadro 95		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Malestar estomacal		Ji-cuadrada = 3.08, p = 0.08		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	87.0%	13.0%	100.0%
	T-Intermitente			100.0%
		93.3%	6.7%	100.0%

Cuadro 96		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Malestar estomacal Semana 12		Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.3%	8.7%	
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total		4.4%	100.0%

Mareo

Cuadro 97		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Mareo Semana 1		Ji-cuadrada = 1.92, p = 0.17		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	57.7%	42.3%	100.0%
	T-Intermitente	76.0%	24.0%	100.0%
	Total	66.7%		100.0%

Cuadro 98		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Mareo		Ji-cuadrada = 0.34, p = 0.56		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	73.1%	26.9%	100.0%
	T-Intermitente	80.0%	20.0%	
	Total	76.5%	23.5%	100.0%

Cuadro 99 Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
 Ji-cuadrada = 1.04, p = 0.31
 Mareo
 Semana 3

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	84.6%	15.4%	100.0%
T-Intermitente	73.1%	26.9%	100.0%
Total		21.2%	100.0%

Cuadro 100 Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
 Ji-cuadrada = 1.36, p = 0.24
 Mareo
 Semana 4

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	80.8%	19.2%	100.0%
T-Intermitente	92.0%	8.0%	100.0%
Total		13.7%	100.0%

Cuadro 101 Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
 Ji-cuadrada = 2.56, p = 0.11
 Mareo

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
Total	84.3%		100.0%

Cuadro 102 Ji-cuadrada = 0.32, p = 0.58
 Mareo
 Semana 6

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo		12.0%	
T-Intermitente	92.6%	7.4%	
Total	90.4%	9.6%	100.0%

Cuadro 103Mareo
Semana 7Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
Ji-cuadrada = 0.21, p = 0.64

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo		16.0%	100.0%
T-Intermitente		11.5%	100.0%
Total	86.3%	13.7%	100.0%

Cuadro 104Mareo
Semana 8Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
Ji-cuadrada = 2.26, p = 0.13

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo		8.3%	
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	96.0%	4.0%	100.0%

Cuadro 105Mareo
Semana 9

Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo	91.7%	8.3%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total		4.3%	100.0%

Cuadro 106Mareo
Semana 10Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.
Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16

	Ausente	Presente	Total
T-Continuo		8.3%	100.0%
T-Intermitente	100.0%		100.0%
Total	95.7%	4.3%	100.0%

Cuadro 107 Mareo Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
	95.5%	4.5%	100.0%
Total	93.3%	6.7%	100.0%

Cuadro 108 Mareo Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.00, p = 0.97		
		Ausente	Presente
T-Continuo	95.7%	4.3%	100.0%
T-Intermitente	95.5%	4.5%	100.0%
	95.6%		100.0%

Dolor de cabeza

Cuadro 109 Dolor de cabeza Semana 1	Ji-cuadrada = 2.59, p = 0.11			
		Ausente	Presente	Total
T-Continuo			50.0%	100.0%
T-Intermitente			28.0%	100.0%
Total	60.8%	39.2%	100.0%	

Cuadro 110 Dolor de cabeza Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.09, p = 0.15		
		Ausente	Presente
T-Continuo	61.5%	38.5%	100.0%
T-Intermitente	80.0%	20.0%	100.0%
Total	70.6%	29.4%	100.0%

Cuadro 111		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 3		Ji-cuadrada = 0.84, p = 0.36		
		Ausente	Presente	
	T-Continuo	76.9%	23.1%	100.0%
	T-Intermitente	65.4%	34.6%	100.0%
	Total	71.2%	28.8%	100.0%

Cuadro 112		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 4		Ji-cuadrada = 0.90, p = 0.34		
		Ausente	Presente	Total
		73.1%		100.0%
	T-Intermitente	84.0%	16.0%	100.0%
		78.4%	21.6%	100.0%

Cuadro 113		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza				
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
		80.8%	19.2%	100.0%
	Total	78.4%	21.6%	100.0%

Cuadro 114		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 6		Ji-cuadrada = 0.71, p = 0.40		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	80.8%		100.0%

Cuadro 115		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 7				
		Ausente	Presente	Total
		80.0%	20.0%	100.0%
	T-Intermitente	84.6%	15.4%	100.0%
	Total	82.4%	17.6%	100.0%

Cuadro 116		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 8		Ji-cuadrada = 0.95, p = 0.33		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	83.3%	16.7%	
	T-Intermitente		7.7%	100.0%
	Total	88.0%	12.0%	100.0%

Cuadro 117		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 9		Ji-cuadrada = 4.19, p = 0.04		
			Presente	Total
	T-Continuo		16.7%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	91.5%	8.5%	100.0%

Cuadro 118		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Dolor de cabeza Semana 10		Ji-cuadrada = 1.88, p = 0.17		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo		16.7%	
	T-Intermitente	95.7%		100.0%
	Total	89.4%	10.6%	100.0%

Cuadro 119 Dolor de cabeza Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.08, p = 0.08		
		Ausente	Total
		87.0%	13.0%
T-Intermitente		100.0%	100.0%
Total		93.3%	6.7%
			100.0%

Cuadro 120 Dolor de cabeza Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00 , p = 0.168			
		Ausente	Presente	Total
		91.3%		100.0%
T-Continuo		100.0%		100.0%
Total		95.6%	4.4%	100.0%

Ansiedad

Cuadro 121 Ansiedad Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
		Ausente	Total
		65.4%	34.6%
T-Intermitente		76.0%	100.0%
Total		70.6%	29.4%
			100.0%

Cuadro 122 Ansiedad Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.			
		Ausente	Presente	Total
		65.4%	34.6%	100.0%
T-Continuo		84.0%	16.0%	100.0%
Total			25.5%	100.0%

Cuadro 123 Ansiedad Semana 3	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.			
		Ausente	Presente	Total
T-Continuo		76.9%	23.1%	100.0%
		69.2%	30.8%	100.0%
Total		26.9%		100.0%

Cuadro 124 Ansiedad Semana 4	Ji-cuadrada = 0.34, p = 0.56			
		Ausente	Presente	Total
T-Continuo		73.1%	26.9%	100.0%
		80.0%	20.0%	100.0%
Total		76.5%	23.5%	100.0%

Cuadro 125 Ansiedad Semana 5	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.12, p = 0.73			
		Ausente	Presente	Total
T-Continuo		88.0%	12.0%	
T-Intermitente			15.4%	100.0%
Total		86.3%	13.7%	100.0%

Cuadro 126 Ansiedad Semana 6	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.09, p = 0.77			
		Ausente	Presente	Total
T-Continuo		88.0%		100.0%
			14.8%	
Total		86.5%		100.0%

Cuadro 127		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.40, p = 0.53		
Ansiedad Semana 7			Presente	Total
	T-Continuo	92.0%	8.0%	100.0%
	T-Intermitente	96.2%	3.8%	100.0%
	Total	94.1%	5.9%	100.0%

Cuadro 128		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.95, p = 0.33		
Ansiedad Semana 8		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	83.3%	16.7%	100.0%
	T-Intermitente	92.3%	7.7%	100.0%
	Total	88.0%	12.0%	100.0%

Cuadro 129		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.36, p = 0.55		
Ansiedad Semana 9			Presente	Total
	T-Continuo	91.7%	8.3%	
	T-Intermitente		4.2%	100.0%
	Total	93.8%	6.3%	100.0%

Cuadro 130		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 3.07, p = 0.08		
Ansiedad Semana 10		Ausente	Presente	
	T-Continuo		12.5%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	93.6%		100.0%

Cuadro 131		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.00, p = 0.16		
Ansiedad Semana 11		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	95.6%	4.4%	100.0%

Cuadro 132		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.98, p = 0.32		
Ansiedad Semana 12		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	95.7%	4.3%	100.0%
	T-Intermitente	100.0%		100.0%
	Total	97.8%		100.0%

Deseo de beber

Cuadro 133		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.60, p = 0.21		
Deseo de beber Semana 1		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	42.3%	57.7%	100.0%
	T-Intermitente	60.0%	40.0%	100.0%
	Total	51.0%	49.0%	100.0%

Cuadro 134		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.54, p = 0.46		
Deseo de beber Semana 2		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	53.8%	46.2%	100.0%
	T-Intermitente		36.0%	100.0%
	Total	58.8%	41.2%	100.0%

Cuadro 135		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 3				
			Presente	Total
	T-Continuo		34.6%	100.0%
	T-Intermitente	57.7%		100.0%
	Total	61.5%	38.5%	100.0%

Cuadro 136		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 4		Ji-cuadrada = 0.26, p = 0.61		
		Ausente		Total
	T-Continuo	65.4%	34.6%	
	T-Intermitente	72.0%	28.0%	100.0%
	Total	68.6%	31.4%	100.0%

Cuadro 137		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 5		Ji-cuadrada = 0.36, p = 0.55		
		Ausente		Total
	T-Continuo	65.4%	34.6%	100.0%
	T-Intermitente	73.1%	26.9%	100.0%
	Total	69.2%	30.8%	100.0%

Cuadro 138		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 6		Ji-cuadrada = 0.02, p = 0.88		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	76.0%	24.0%	100.0%
	T-Intermitente	77.8%	22.2%	100.0%
	Total	76.9%	23.1%	100.0%

Cuadro 139				
Deseo de beber Semana 7		Ji-cuadrada = 0.55, p = 0.46		
		Ausente	Presente	Total
		72.0%	28.0%	100.0%
	T-Intermitente	80.8%	19.2%	100.0%
		76.5%	23.5%	100.0%

Cuadro 140		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 8		Ji-cuadrada = 0.27, p = 0.60		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	83.3%		100.0%
	T-Intermitente	88.5%		100.0%
	Total	86.0%	14.0%	

Cuadro 141		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 9		Ji-cuadrada = 0.09, p = 0.76		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	79.2%	20.8%	100.0%
		82.6%	17.4%	100.0%
	Total	80.9%	19.1%	100.0%

Cuadro 142		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Deseo de beber Semana 10		Ji-cuadrada = 1.52, p = 0.22		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	78.3%	21.7%	100.0%
	T-Intermitente	91.3%	8.7%	100.0%
	Total	84.8%	15.2%	100.0%

Cuadro 143 Deseo de beber Semana 11	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.31, p = 0.58		
		Ausente	Presente
T-Continuo	91.3%	8.7%	100.0%
T-Intermitente	95.5%	4.5%	100.0%
Total	93.3%	6.7%	100.0%

Cuadro 144 Deseo de beber Semana 12	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.00, p = 0.32		
		Ausente	Presente
T-Continuo	87.0%	13.0%	100.0%
T-Intermitente	95.5%	4.5%	100.0%
Total	91.1%	8.9%	100.0%

Consumo de alcohol

Cuadro 145 Consumo de alcohol Semana 1	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.03, p = 0.31		
		Ausente	Presente
T-Continuo	74.1%	25.9%	100.0%
T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
Total	79.6%	20.4%	100.0%

Cuadro 146 Consumo de alcohol Semana 2	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.96, p = 0.16		
		Ausente	Presente
T-Continuo	74.1%	25.9%	100.0%
T-Intermitente	88.9%	11.1%	100.0%
Total		18.5%	100.0%

Cuadro 147		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol Semana 3		Ji-cuadrada = 0.43, p = 0.51		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	74.1%	25.9%	100.0%
	T-Intermitente	81.5%	18.5%	100.0%
	Total	77.8%		100.0%

Cuadro 148		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol		Ji-cuadrada = 2.53, p = 0.11		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	66.7%	33.3%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	75.9%	24.1%	100.0%

Cuadro 149		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol Semana 5		Ji-cuadrada = 1.71, p = 0.19		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	70.4%	29.6%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	77.8%	22.2%	100.0%

Cuadro 150		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol Semana 6		Ji-cuadrada = 0.49, p = 0.48		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	77.8%	22.2%	100.0%
	T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
	Total	81.5%	18.5%	100.0%

Cuadro 151 Consumo de alcohol Semana 7	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 2.85, p = 0.09		
		Ausente	Presente
T-Continuo	70.4%	29.6%	100.0%
T-Intermitente	88.9%	11.1%	100.0%
Total	79.6%	20.4%	100.0%

Cuadro 152 Consumo de alcohol Semana 8	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.03, p = 0.31		
		Ausente	Presente
T-Continuo	74.1%	25.9%	100.0%
T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
Total	79.6%	20.4%	100.0%

Cuadro 153 Consumo de alcohol Semana 9	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 0.91, p = 0.34		
		Ausente	Presente
T-Continuo	70.4%	29.6%	100.0%
T-Intermitente	81.5%	18.5%	100.0%
Total	75.9%	24.1%	100.0%

Cuadro 154 Consumo de alcohol Semana 10	Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas. Ji-cuadrada = 1.71, p = 0.19		
		Ausente	Presente
T-Continuo	70.4%	29.6%	100.0%
T-Intermitente	85.2%	14.8%	100.0%
Total	77.8%	22.2%	100.0%

Cuadro 155		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol Semana 11		Ji-cuadrada = 1.96, p = 0.16		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	74.1%	25.9%	100.0%
	T-Intermitente	88.9%	11.1%	100.0%
	Total	81.5%	18.5%	100.0%

Cuadro 156		Tabla de Contingencia Grupo vs Presencia/Ausencia de síntomas.		
Consumo de alcohol Semana 12		Ji-cuadrada = 1.20, p = 0.27		
		Ausente	Presente	Total
	T-Continuo	77.8%	22.2%	100.0%
	T-Intermitente	88.9%	11.1%	100.0%
	Total	83.3%	16.7%	100.0%

Anexo 2

Apéndice estadístico

Este apéndice contiene una descripción de las pruebas utilizadas en el desarrollo del presente trabajo. Se ha puesto especial énfasis en las características que debe poseer el conjunto de datos —tales como independencia, supuesto distribucional y el tipo de experimento, entre otras— para que una u otra prueba pueda ser aplicada.

Métodos paramétricos y no paramétricos

Como sabemos, los métodos paramétricos son más potentes que los no paramétricos, por tanto son la primera elección al iniciar cualquier análisis estadístico. Sin embargo, éstos suponen que la distribución de los datos es conocida, y usualmente que es normal. En este caso debemos recurrir a los métodos no paramétricos. Enseguida listamos los métodos paramétricos y no paramétricos utilizados en este trabajo

Métodos paramétricos

Prueba t (muestras independientes)

Esta prueba compara las medias de dos grupos de casos. Para esta prueba, idealmente los sujetos deben asignarse aleatoriamente a dos grupos, de forma que cualquier diferencia en la respuesta sea debida al tratamiento (o falta de tratamiento) y no a otros factores.

La hipótesis de prueba es:

H_0 : Media población 1 = Media población 2

vs

H_1 : Media población 1 ≠ Media población 2.

Análisis de varianza

En este trabajo utilizamos el análisis de varianza para probar hipótesis en la comparación de varios grupos.

Prueba de independencia de dos variables categóricas (ji-cuadrada)

Las pruebas de independencia implican (al menos) dos variables categóricas, y lo que se prueba es el supuesto de que las variables son estadísticamente independientes.

La hipótesis de prueba es:

H_0 : Las dos poblaciones son iguales

vs

H_1 : Las de dos poblaciones no son iguales.

Métodos no paramétricos

Son métodos estadísticos que requieren muy pocos o ningún supuesto acerca de las distribuciones de probabilidades de la población, y acerca del nivel de medición. Estos métodos se pueden aplicar cuando se dispone de datos nominales u ordinales.

Prueba de U de Mann-Whitney

Prueba estadística no paramétrica con la cual se contrasta si las medias de dos poblaciones muestreadas independientes son iguales. La estadística calculada para efectuar esta prueba se denomina U de Mann-Whitney.

El único supuesto de esta prueba no paramétrica es que la escala de medición de los datos generados por las dos muestras aleatorias independientes sea, al menos ordinal.

La hipótesis de prueba es:

H_0 : Las dos poblaciones son iguales

vs

H_1 : Las de dos poblaciones no son iguales.

Prueba del rango con signo de Wilcoxon

Prueba estadística no paramétrica con la cual se identifican diferencias entre dos poblaciones basadas en el análisis de dos muestras apareadas. Cada unidad experimental genera dos observaciones apareadas, una de la población 1 y otra de la población 2. Las diferencias entre las observaciones apareadas permiten tener una perspectiva acerca de las diferencias entre las dos poblaciones.

Puesto que se determinan diferencias entre las mediciones, los valores deben estar al menos en una escala intervalo.

La hipótesis de prueba es:

H_0 : Las dos poblaciones son iguales

vs

H_1 : Las de dos poblaciones no son iguales.

Análisis de supervivencia

Los *tiempos de supervivencia* son datos que miden el tiempo en que un evento específico ocurre tal como muerte, respuesta, recaída. Estos tiempos están sujetos a variaciones aleatorias y provienen de alguna distribución. La distribución de supervivencia se caracteriza por varias funciones, entre ellas la *función de supervivencia*. Para cada tiempo t , esta función se define

como la probabilidad de que un individuo sobreviva después de t . Un método para estimarla es el Método de Kaplan-Meier.

Prueba Log-Rank

Esta prueba determina la igualdad de las distribuciones de supervivencia. Se basa en los rangos del tiempo de supervivencia y trabaja con observaciones censuradas o no censuradas.

Método de máxima verosimilitud

El método de máxima verosimilitud es un procedimiento que permite estimar los parámetros de un modelo probabilístico, o los coeficientes de un modelo matemático, de tal manera que sean los más probables a partir de los datos obtenidos.

Momios

Los momios de un evento es la razón de la probabilidad de ocurrencia de un evento entre la probabilidad de no ocurrencia y su relación expresa la probabilidad que tiene un evento de ocurrir.

Anexo 3

CUESTIONARIO DE ENTREVISTA INICIAL

FECHA: _____

DATOS DE IDENTIFICACION

Nombre: _____

Edad: (en años cumplidos) _____

Sexo: (1) Masculino (2) Femenino _____

Escolaridad (No. De años terminados) _____

Estado Civil: (Marque sólo una opción):

- | | |
|--------------------|----------------------|
| (1) __ Casado(a) | (2) __ Soltero(a) |
| (3) __ Separado(a) | (4) __ Divorciado(a) |
| (5) __ Unión Libre | (6) __ Viudo(a) |

Con quien vive actualmente (Marque las opciones necesarias):

- | | |
|------------------|------------------|
| (1) __ Esposo(a) | (2) __ Niños |
| (3) __ Padres | (4) __ Hermanos |
| (5) __ Amigos | (6) __ Parientes |
| (7) __ Solo | (8) __ Otros |

Lugar de residencia en la actualidad:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------|
| (1) __ Casa propia | (2) __ Departamento o |
| (3) __ Cuarto | casa rentada |
| (4) __ Sin dirección permanente | (5) __ Pensión |
| (6) __ Otras: _____ | |

SALUD FISICA

¿Porqué está usted buscando tratamiento?

Principal problema por el que está buscando ayuda:

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| (1) __ Alcohol | (7) __ Otras (drogas) |
| (2) __ Tabaco | _____ |
| (3) __ Marihuana/Cannabis | |
| (4) __ Cocaína | (8) __ Tengo problemas |
| (5) __ Heroína | con varias drogas |
| (6) __ Pastillas (nombre): | _____ |
-

¿Ha recibido algún tipo de tratamiento o ayuda para resolver problemas de consumo de alcohol o drogas?

- | | | |
|-------------------------------------|-----------|--------|
| (1) __ No, nunca | (2) __ Si | |
| Tipo de tratamiento/ayuda | Alcohol | Drogas |
| (3) Centro de desintoxicación | _____ | _____ |
| (4) Tratamiento de consulta externa | _____ | _____ |
| (5) Tratamiento de consulta interna | _____ | _____ |
| (6) Tratamiento médico | _____ | _____ |
| (7) Tratamiento psiquiátrico | _____ | _____ |

¿Esta siendo atendido por algún problema de salud en la actualidad?

- (1) No ___ (2) Si ___

Cuál? _____

¿Está tomando algún medicamento por prescripción médica o se está automedicando?

- (1) No ___ (2) Si ___

¿Cuánto pesa? _____ kg.

Qué actividades realiza en su tiempo libre?

- (1) __ No, ninguna (2) __ Leer

CUESTIONARIO DE LOS CRITERIOS DE ALCOHOLISMO DEL D.S.M. IV

CONTROL ENTREVISTADOR: SI R PROTESTA O SE NIEGA A CONTESTAR A DOS PREGUNTAS, CODIFIQUE COMO "9" TODAS LAS RESPUESTAS NO CONTESTADAS DE LA SERIE *SU12 Y PASE A *SU13.	SI (1)	NO (5)	NS (8)	RH (9)
*SU12. Las siguientes preguntas se refieren a problemas que puedo haber tenido a causa de la bebida. Para empezar, ¿alguna vez en su vida la bebida a la cruda dificultaron con frecuencia sus actividades o sus responsabilidades en los estudios, el trabajo o en casa? (FRASE CLAVE: dificultaba sus actividades)	1	<u>5</u>	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)	<u>1</u>	5 PASE A *SU 12 c	8 PASE A *SU12 c	9 PASE A *SU12 c
*SU12b. ¿Siguió bebiendo a pesar de que le provocaba problemas con estas personas? (NO HAY FRASE CLAVE)	<u>1</u>	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 en cualquier otra situación? (FRASE CLAVE: puso en peligro su seguridad porque a veces bebía en situaciones en las que podía hacerse daño)	<u>1</u>	5	8	9
*SU12d. ¿Fue detenido o lo paró la policía más de una vez por conducir ebrio o por su comportamiento mientras estaba borracho? (FRASE CLAVE: le provocó problemas con la policía)	1	5	<u>8</u>	9
*SU19. (Las siguientes preguntas se refieren a otros problemas que puedo haber tenido a causa del consumo de bebidas alcohólicas.) ¿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	<u>5</u>	8	9
*SU19a. ¿Alguna vez necesitó beber más <u>cantidad de alcohol</u> para sentir <u>el mismo efecto</u> , o notó que ya no conseguía " <u>entonarse</u> " o " <u>ponerse alegre</u> " con la misma cantidad que bebía _____?	1	<u>5</u>	8	9

*SU19b. La gente que, después 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 <u>bebía menos</u> , dejaba de beber o <u>estaba</u> sin beber?	1 PASE A *SU19 d	<u>5</u>	8	9
*SU19c. ¿Alguna vez se tomo una copa <u>para evitar</u> tener problemas como éstos?	1	<u>5</u>	8	9
*SU19d. ¿Alguna vez empezó a beber a pesar de que se había <u>prometido</u> que no lo haría, o bebió mucho más de lo que se había propuesto?	1 PASE A *SU19 g	5	8	9
*SU19e. ¿Alguna vez bebió más frecuentemente o durante <u>más días seguidos</u> de lo que se había propuesto?	1 PASE A *SU19 g	<u>5</u>	8	9
*SU19f. ¿Alguna vez empezó a beber y se emborrachó cuando <u>no quería</u> hacerlo?	1	5	<u>8</u>	9
*SU19g. ¿Alguna vez intentó beber menos o dejar de beber y no pudo hacerlo?	1	<u>5</u>	8	9
*SU19h. ¿Alguna vez tuvo periodos de varios días o más en los que pasó tanto tiempo debiendo o recuperándose de los efectos del alcohol que casi n le quedaba tiempo para nada más?	1	<u>5</u>	8	9
*SU19i. ¿Alguna vez tuvo un perio de un mes o más en que dejó de hacer actividades importantes (como practicar deportes, trabajar o ver a amigos o familiares), o las redujo considerablemente a causa de la bebida?	1	<u>5</u>	8	9
*SU19j. ¿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	<u>5</u>	8	9

*SU29¿Alguna vez tuvo tres o más de estos problemas en el mismo año?

SÍ..... 1
 NO..... 5 PASE A *SU32
~~NO SABE~~..... 8 PASE A *SU32
 REHUSA..... 9 PASE A *SU32

*SU32. Desde la primera vez que empezó a tener alguno de estos problemas, ¿cuántos intentos serios ha hecho en su vida para dejar de beber?

_____ INTENTOS
 NO SABE..... 998
 REHUSA..... 999

*SU38. En los <u>últimos 12 meses</u> , ¿en qué medida ha tenido cada una de las siguientes experiencias a causa de su consumo de alcohol?	MUCHO (1)	REGULAR (2)	UN POCO (3)	NADA (4)	RH (9)
*SU38a. ¿En qué medida su salud física se ha visto afectada a causa de su consumo de alcohol - mucho , regular, un poco o nada?	1	2	<u>3</u>	4	9
*SU38b. ¿Cuánto ha sufrido su familia a causa de su consumo de alcohol (-mucho, regular un poco o nada)?	1	2	<u>3</u>	4	9
*SU38c. ¿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	<u>3</u>	4	9
*SU38d. ¿En qué medida ha dejado de hacer lo que se espera de usted, a causa de su consumo de alcohol (-mucho, regular, un poco o nada)?	1	2	<u>3</u>	4	9
*SU38e. ¿En qué medida se ha sentido <u>infeliz</u> o desgraciado a causa de su consumo de alcohol (-mucho, regular, un poco o nada)?	1	2	3	<u>4</u>	9

CONTRATO DE TRATAMIENTO

Yo entiendo que este tratamiento será de 12 semanas con medicamento con una pastilla diaria de naltrexona durante 2 semanas con una de reposo y una sesión psicoterapéutica a la semana. Posteriormente 24 semanas (con sesiones más espaciadas sin medicamento hasta ser dado de alta) y estoy de acuerdo en participar por este periodo de tiempo. Si quiero retractarme de este programa, estoy de acuerdo en discutir previamente con mi terapeuta antes de tomar una decisión.

Estoy de acuerdo en asistir a todas las sesiones y ser puntual. En caso de que fuera absolutamente necesario cancelar una sesión, avisaré anticipadamente para reponerla en fecha posterior. También estoy de acuerdo en avisar con antelación en caso de que fuera a llegar tarde a cualquiera de las sesiones.

Comprendo que este tratamiento está pensado para gente que quiere abstenerse de drogas y alcohol. Entiendo que debo esforzarme por permanecer abstinentes para que este programa sea más efectivo.

Estoy de acuerdo en que es esencial para mí venir a la sesión libre de drogas y alcohol. Por ello entiendo que seré llamado a retirarme en cualquier sesión en la cual llegue después de usar alguno de estos estimulantes. Entiendo que esperan que practique e implemente algunas de las habilidades que discutí dentro del tratamiento. Estoy de acuerdo en traer a la práctica una hoja de ejercicios cada semana para discutir con mi terapeuta.

Estoy de acuerdo en trabajar en las siguientes metas específicas durante las siguientes 12 semanas.

Mantendré registros diarios de mi consumo de alcohol y Naltrexona. Acepto que las lecturas y tareas son parte de mi tratamiento.

Acepto que se me hagan análisis de laboratorio al inicio, al término del tratamiento farmacológico; y 6 meses después al término del postratamiento.

He revisado los puntos antes señalados con mi terapeuta, y ambos estamos de acuerdo en cumplirlos.

Fecha y Nombre

Firma

Fecha y Nombre

Firma

CALENDARIO DE LINEA BASE RETROSPECTIVA DE CONSUMO DE ALCOHOL

	L	M	M	J	V	S	D
J		1	2	3	4	5	6
U	7	8	9	10	11	12	13
N	14	15	16	17	18	19	20
I	21	22	23	24	25	26	27
O	28	29	30				

	L	M	M	J	V	S	D
J				1	2	3	4
U	5	6	7	8	9	10	11
L	12	13	14	15	16	17	18
I	19	20	21	22	23	24	25
O	26	27	28	29	30	31	

	L	M	M	J	V	S	D
							1
A	2	3	4	5	6	7	8
G	9	10	11	12	13	14	15
O	16	17	18	19	20	21	22
S	23	24	25	26	27	28	29
	30	31					

PROGRAMA DE TRATAMIENTO PARA LA DEPENDENCIA AL ALCOHOL
COORDINACIÓN UNIVERSITARIA DEL HOSPITAL CIVIL

NOMBRE _____ SEMANA DEL _____ AL _____ GRUPO _____

Presencia de Síntomas durante el Tratamiento

Al final del día, repórtelo los síntomas. Coloque una X en los cuadros que describan los síntomas de acuerdo a la intensidad que usted sienta

Síntomas	Intensidad																																
	Lunes				Martes				Miércoles				Jueves				Viernes				Sábado				Domingo				TOTAL				
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Nauseas																																	
Dolor de cabeza																																	
Sudoración																																	
Fatiga																																	
Nerviosismo																																	
Falta de sueño																																	
Vómito																																	
Ansiedad																																	
Sueño																																	
Sequedad de boca																																	
Ajuras																																	
Tristeza																																	
Desesperación																																	
Mucho sueño																																	
Malestar estomacal																																	
Urticaria, ronchas en la piel																																	
Falta de concentración																																	
Irritabilidad																																	
Aumento de apetito																																	
Disminución del apetito																																	
Palpitaciones																																	
Tumblor																																	
Mareo																																	
Deseo Sexual																																	
*Deseo de tomar																																	
Otros. (especifique)																																	
TOTAL																																	

0 = Nada 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo

*Cele un valor a su deseo por beber alcohol del 1 al 10 según usted sienta la intensidad de ese deseo

14. REFERENCIAS

- Altshuler, H. I., Philipps, P. E. & Feinhandler, D. A. (1980). Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*. 26, 679-688.
- Anton, F. R., Moak, H. D., Latham, K., Waid, R. & Malcolm, J.R. (2001). Posttreatment Results of Combining Naltrexone whit Cognitive-Behavior Therapy for the Treatment of Alcoholism. *Journal of Clinical of Psychopharmacology*. 21 (1), 72-77.
- Aréchiga, H. (1994). Mecanismos fisiológicos de la comunicación celular. *Gaceta de México*. 130 (4), 8.
- Aréchiga, H. (2001). *El Universo Interior*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Bankole, A. J. J. & Nassima Ait. Daoud (1997). Neuropharmacological treatments for alcoholim: scientific basis and clinical findigs. *Psychopharmacology*. 149, 27-344.
- Berg, B. J., Pettinati, H. M. & Volpicelli, J. R. (1996). Valoración riesgo-beneficio de la naltrexona en el tratamiento de la dependendcia del alcohol. *Drug Safety*. 15 (4), 274-283.
- Borges, L. G., Mondragón, L., Casanova, E., Rojas, J., Zambrano, C. J., Cherpitel, I., & Gutiérrez, V. (2003). Substance and alcohol use and dependence in sample of patients from an emergency department in Mexico city. *Salud Mental*. 26 (1), 29-37.
- Campell, M. J., Machin, D. (1990). *Medical Statistics*, New York, Wiley.
- Carreño, J. E. (2001). Programa de tratamiento combinado de pauta de antagonización rápida ambulatoria y mantenimientos con implantes subcutáneos de naltrexona. *Interpsiquis*. 1-15.
- Catafau, A. M., Etcheberrygaray, A., Pérez de los C. J., Estorch, M., Guardia, J., & Flotats, A. (1999). Regional Cerebral Blood Flow Changes in Chronic Alcoholic Patients Induced by Naltrexone Challenge During Detoxification. *The Journal of Nuclear Medicine*. 40 (1), 19-24.
- Conover, W. J. (1980). *Practical Nonparametric Statistics, 2nd ed.*. New York: Wiley.

- Chabane, N., Leboyer, M. & Moure-Simeone, M. C. (2000). Opiates Antagonists in Childrens and Adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 9 (1), 44-50.
- Chick, J., Antón, R., Checinski, K., Croop, R. , Drummond, C., Farmer, R., Labriola, D. & Marshall, J. (2000). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence or Abuse, Alcohol and *Alcoholism*. 35 (6), 587-593.
- Davidson, D. & Amit, Z. (1996). Effects of Naltrexone on Limited-Access Ethanol Drinking in Rats. *Alcoholism: clinical and Experimental Research*. 20 (4), 664-669.
- Davidson, D., Swift, R. & Fitz, E. (1996). Naltrexone Increases the Latency to Drink Alcohol in Social Drinkers. *Pub. Departament of Psychiatry and Human Behavior*. 20 (4), 732-739.
- Davidson, D. & Amit, Z. (1997). Naltrexone Blocks acquisition of Voluntary Ethanol Intake in Rats. *Alcoholisim: clinical and Experimental Research*. 21 (4), 677-683.
- De la Fuente, M. R., Lara M. M. del C., Berlanga, C. & Campillo, S. C. (1997). *La patología Mental y su Terapéutica*. Tomo I. Mexico, Fondo de Cultura Económica.
- De la Fuente, M. R., Lara, M. M. & Berlanga, C. (1997). *La patología mental y su terapéutica*. Tomo II. México, Fondo de Cultura Económica.
- De la Gándara, J. J., Mateos, M., Benito, J. A., Vicente, J., Sanz, B. & Martín, E. (1999). Tratamiento con naltrexona de trastorno de alimentación con ingesta compulsiva. *Revista Electrónica de Psiquiatría*. 3 (1), 1-9.
- Ellis, A. A. (1983). *Terapia Racional Emotiva (TRE)*. México, Pax.
- Frenk, M. (2000). *Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de las adicciones*. México, Secretaría de salud.
- Froehlich, J. C., Charness, M., Wand, G., Di Chiara, G. & Koob, G. (1996). The Neurobiology of Ethanol-Opioid Interactions in Ethanol Reinforcement. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 20 (8), 181A-187A.
- Gardell, L. R., Hubbell, C. L. & Reidlarry, D. (1996). Naltrexone Persistently Reduces Rats Intake of Palatable Alcoholic Beverage. *Laboratory of Pharmacology*. 20 (3), 584-588.

- Genazzani, A. R., Nappi, G., Facchinetti, F., Mazzella, G. L., Parrini, D. & Sinforiani, E. (1982). Central Deficiency of B-Endorphin in Alcohol Addicts.. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 55 (3), 583-586.
- Gianoulakis, C. & Waele, J. P. (1997). Implication the Endogenous Opioid Sistem Excessive Ethanol Consumption. *Alcohol*. 13 (1), 19-23.
- Gómez, G. J. (1997). *El consumo de drogas en México*. Culiacán, Centros de Integración Juvenil.
- Gómez, G. J. (2000). *El consumo de drogas en Culiacán Sinaloa análisis de condiciones y líneas de acción*. Culiacán, Centros de Integración Juvenil.
- González, F. J. (2000). *Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas*. México, Secretaría de Salud.
- Goldstein, A., Lowney, L. I. & Pal, B. K. (1971). Stereospecific and Nonspecific Interactions of the Morphine Congener Levorphanol in Subcellular Fractions of Mouse Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 1742-1747.
- Gordis, E. (2000). New Advances in Alcoholism Treatment. *Alcohol*. 49, 1-4.
- Guardia, J. (2002). A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence Disorder: Results From a Multicenter Clinical Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 12 (7), 1381-1387.
- Hammer, P. R. (1993). *The Neurobiology of Opiates*. Boca Raton. CRC Press.
- Hill, G. K. & Kiefer, W. S. (1997). Naltrexone Treatment Increases the Aversiveness of Alcohol for Outbred Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 21 (4), 637-641.
- Hyytia, P. Ingman, K., Soini, S. L., Laitinen, J. T. & Korpi, R.E. (1999). Effects of Continuous Opioid Receptor Blockade on Alcohol Intake and up-Regulation of Opioid Receptor Subtype Signalling in a Genetic Model of High Alcohol Drinking. *Arch Pharmacol.* (360), 391-401.
- Jiménez, S. K., Medina-Mora, I. M. E. (tutora) (2001). Tesis de Maestría en Psicología Profesional. *Universidad Nacional Autónoma de México*. 1-10.
- Juárez, G. J. (2004). Neurobiología de las adicciones. *Temas Selectos de Neurociencias III* (pp. 225-236). México, Javier Velázquez Moctezuma.

- Kadeen, R., Kathleen, C., Donovan, D., Mont, P., Litt, M. & Hester, R. (1995). *Cognitive-Behavioral Coping Skills Therapy Manual*. Rockville.
- Kalant, H. (1982). Fundamentos de Farmacología. Bebidas alcohólicas y disulfiram. Harlam. 103-108.
- Kalant, H. y Kissini B. (1996). The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence. Pharmacokinetics of Ethanol: Absorption, Distribution, and Elimination. Oxford University Press. 15-45.
- Kalbfleisch, J. G. (1985). *Probability and Statistical Inference*. New York, 2nd Springer.
- King, C. A. (1997). Naltrexone Biotransformation and Incidence of Subjective Side Effects. A Preliminary Study. *Laboratory on the Biology of Addictive Diseases*. 21 (5), 906-909.
- King, C. A., Volpicelli, R. J., Frazer, A. & O'Brien, P. C. (1997). Effect of Naltrexone on Subjective Alcohol Response in Subjects at High and Low Risk for Future Alcohol Dependence. *Psychopharmacology*. 129, 15-22.
- Kristal, J. H., Cramer, J. A., Krol, W. F. , Kirk, G. F. & Rosenhenck, R.A. (2001). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence, for the Veterans Affairs. *N. Engl J. Med*. 345, 1734-1739.
- Landabaso, M. A., Iraurgi, I., Sanz, J., Fernández de Corres, B., Ruiz de Apodaca y J. M. Jiménez, L. (1997). Naltrexona más aversivo en alcohólicos refractarios a tratamiento. *Psiquiatría Biológica*. 4 (1), 1-12.
- Las Azadas, M. J. (1999). La prevención de la recaída en los alcohólicos. Una revisión de Acamprosato contra Naltrexona. *Psychiatry*. 17 (3), 211-216.
- Laurence, D. (1998). A Dictionary of Pharmacology and Allied Topics. Elsevier. 256.
- Lee, A., Tan, S., Lim, D., Winslow, R. M., Wong, K. E., Allen, J., Hall W. & Gordon, P. (2001). Naltrexone in the Treatment of Male Alcoholics-an Affectiveness Study in Singapore. *Drug and Alcohol Review*. (20), 193-199.
- Lee, T. E. (1992). *Statistical Methods for Survival*. New York 2nd Wiley.
- Lega, L., Caba, V. E. Ellis, A. (1997). *Teoría y práctica de la terapia racional emotivo-conductual*. Madrid, Siglo XXI.

- Leslie, F. M. & Loughlin, S. E. (2000). Ontogeny and Plasticity of Opioids System. The Neurobiology of Opiates (pp. 85-103). Boca Raton. Ronald P. Hammer.
- Linseman, F. M. & Le A. D. (1997). Effects of Opioid on the Absorption of Alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 58 (1), 79-84.
- Mariño, M. del C., Medina, M. M. & Escoto, V. J. (1997). Utilización de servicios de una muestra de alcohólicos mexicanos. *Revista de Salud Mental*. 20 (2), 24-31.
- Mayoral, B. S. (1995). Los modelos terapéuticos sistémicos. Nueva Época, Xalapa, Veracruz (pp. 169-172).
- McCaul, M. E., Wand, G. S., Stauffer, R., Lee, S. M. & Rohde, Ch. A. (2001). Naltrexone Dampens Ethanol-Induced Cardiovascular and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation. *Elsevier Science Inc*. 25 (4), 537-547.
- McCaul, M. E., Wands, G. S., Eissener, T., Rohde C. A. & Cheskin L.J. (2000). La naltrexona altera la respuesta subjetiva y psicomotora del alcohol en sujetos bebedores. *Neuropsychopharmacology*. 22 (02), 480-485.
- Medina-Mora, M. E., Moron, M. de los A., Rojas, E., Carreño, S. & Juárez, F. M. (1999). El Abuso de alcohol, antecedentes y consecuencias: evaluación de un modelo de intervención. *Salud Mental*. 7 (4), 36-47.
- Melus, M. R. & Gutiérrez, R. (1996). Programa de Mantenimiento con Naltrexona: seguimiento de 12 meses. *Adicciones*. 8 (1), 5-8.
- Nassima, A-D., Bankole, A. J., Prihoda, T. J. & Hargita, I. D. (2001). Combining Ondansetron and Naltrexone Reduces Craving Among. *Psychopharmacology*. 154, 23-27.
- O'Brien, C. P., Eckard, M. J. & Linneilan, V. M. (1995). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, E. Bloom and David J. Kupfer. Raven Press.
- O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. & Volpicelli, J.R. (1996). Naltrexone in the Treatment of Alcoholism: a Clinical Review. *Alcohol*. 13 (1), 35-39.
- Ochoa, M. E., Arias, H. F. & Torres, H. M. A. (2000). Evaluación de la seguridad del tratamiento de naltrexona en la dependencia del alcohol. Publicación del grupo de Estudio observacional de la Dependencia Alcohólica. 28 (3), 161-168.

- O'malley, S. S., Jaffe, A. J. & Chang, G. (1996). Six-Month Follow-up of Naltrexone and Psychotherapy for Alcohol Dependence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53, 217-224.
- O'malley, S. S., Croup, R. S., Wroblewski, J.M. (1995). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence: A Combined Analysis of two Trials. *Psychiatry Annals.* 11, 681-688.
- O'malley, S. S., Jaffe, A. J. & Hang, G. (1992). Naltrexone and Coping Skills Therapy for Alcohol Dependence: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry.* 49, 881-887.
- Oncken, C., Van, K. J. & Kranzler, R. H. (2001). Adverse Effects of Oral Naltrexone: Analysis of Data From Two Clinical Trials. *Psychopharmacology.* 154, 379-402.
- Overstreet, D. H. , Hill, Ch. , & McArthur, R. (1996). Alternatives to Naltrexone in Animal Models. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 20 (8), 231A-235A.
- Parkes, J. H. & Sinclair, J. D. (2000). Reduction of Alcohol Drinking and Upregulation of Opioid Receptors by Oral Naltrexone in AA Rats. *Alcohol.* (21), 215-221.
- Pekka, H., Hannu, A. Kalervo, K., Jouko, L., Kimmo, K. & Sinclair, J. (2001). Targeted use of Naltrexone Whitout Prior Detoxification in the treatment of Alcohol dependence: A Factorial Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Journal of clinical Psychopharmacology.* 21 (3), 287-292.
- Peto, R. & Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant procedures. *Journal of the Royal Statistical Society.* 135, 185-207.
- Phillips, J. T., Wenger, C. & Dorow J. (1997). Naltrexone Effects on Ethanol Drinking Acquisition and on Established Ethanol Consumption in C57BL/6J Mice. *Veterans Affairs Medical Center.* 2 (4), 691-702.
- Pichot, P., Lopez, I, A. J. J. & Valdez, M.M. (2001). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Barcelona, Masson 2da ed.
- Poch, J. & Ávila, E. J. (1998). Investigación en psicoterapia, Barcelona, Paidós.
- Quintanilla M. E., Tampier, L. (2000). Effect to Naltrexone on Acute Tolerance to Ethanol in UCHb Rats. Pub. *Universidad de Chile.* 245-249.
- Ross, W. R. (1989). *Diagnosis of Alcohol abuse,* CRC Press. 10-19.

- Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ponce, G. & Palomo, T. (2001). Naltrexone Versus Acamprosate: One Year Follow-up of Alcohol Dependence Treatment. *Alcohol & Alcoholism*. 36 (5), 419-425.
- Shepherd, M. G. (1994). *Neurobiology*. New York, Oxford University Press, Inc.
- Sinclair, J. D. (1996). La naltrexona reduce la ingesta etílica sin exigir abstinencia. Instituto Nacional de Salud.
- Snyder, S. H. (1984). Drug and Neurotransmitter in the Brain. *Science*. 224, 24-31.
- Solano, F. O. (1992). Avances en prevención de la farmacodependencia. *Psicología de la salud en Colombia*. (20-26) Santa Fe de Bogotá. Luis Flores Alarcón.
- Strand, L. F. (1999). *Neuropeptides*. Cambridge, London. The MIT Press.
- Stromberg, M. F., Volpicelli, J. R. & O'Brien, C. P. (1998). Effects of Naltrexone Administered Repeatedly Across 30 or 60 days on Ethanol. *Alcoholism: and Experimental Research*. 22 (9), 2186-2191.
- Strother, N. W., Chernet, J. E., Lumeng, L. Li. T. & McBride J. W. (2001). Regional Central Nervous System Densities of Delta-Opioid Receptors in Alcohol-Preferring p, Alcohol-Nonpreferring NP, and Unselected Wistar Rats. *Alcohol*. (25), 31-38.
- Uktalis de R. M. R., Stromberg, M. F., O'brien, C. P. & Volpicelli, J.R. (2000). 6-B-Naltrexol reduce el consumo de alcohol en ratas. *Alcoholism: Clin y Exp research*. 24 (10), 1593-1596.
- Van Ree, J. M., Raymond, J. M., Niesink, L., Wolfswinkel, Van., Ramsey, N. F. , Kornet, M. W. & Wouter (2000). Endogenous Opioids and Reward. *European Journal of Pharmacology*. 405, 89-101.
- Volpicelli J. R., Clay, K. L. & Watson, N. T. (1995). Naltrexone an Antagonist for the Treatment of Alcoholism. Predicting Response to Naltrexone. *J. Clin. Psychiatry*. 56 (117), 39-44.
- Volpicelli J. R. (1992). Naltrexone in the Treatment of Alcoholims: Predicting Response to Naltrexone. *Clin Psychiatry*. 39-44.
- Volpicelli, J. R., Alterman A. I. & Hayashida M., *et al.*, (1992). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence . *Arch. Gen. Psychiatry*. (49), 876-880.

- Volpicelli, J. R. (1997). Naltrexone and Alcohol Dependence Role of Subject Compliance. *Archives of general Psychiatry*. 54-737.
- Volpicelli, J. R. (1992). Naltrexone in the Treatment of alcoholism; Predicting Response to Naltrexone. *Clin Psychiatry*. 39-44.
- Volpicelli, J. R., Clay, K. L. & Watson, N.T. (1995). Effect of Naltrexone on Alcohol High in Alcoholism. *Am. J. Psychiatry*. 152 (4), 613-615.
- Waele, J., & Gianoulakis, C. (1997). Characterization of the μ and δ Opioid Receptor in the Brain of the C57BL/6 and DBA/2 Mice, Selected for Their Differences in Voluntary Ethanol Consumption. *Alcohol Clin Exp. Res.* 21 (4), 754-762.
- Wagner, J. J. & Chavkin, I. C. (1995). Neuropharmacology of Endogenous Opioid Peptides. *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. Now York. Raven Aess.
- Wayne, W. D. (1991). *Bioestadística*. México, Limusa.