



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“EFICACIA DE BENZODIACEPINA PARENTERAL ADMINISTRADA EN BOLOS  
CRECIENTES VS INFUSIÓN CONTINUA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME  
DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ALEJANDRO DE JESÚS TAMAYO ILLESCAS

DIRECTORES DE TESIS

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

DRA. DALILA HUERTA VARGAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	21
Pregunta de investigación.....	21
Justificación.....	21
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23
Material y métodos.....	23
Aspectos metodológicos.....	23
Diseño.....	23
Definición de variables.....	24
Selección de la muestra.....	25
Tipo de muestreo.....	25
Cálculo del tamaño de muestra.....	26
Procedimientos.....	26
Plan de análisis estadístico.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	29
Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas.....	30

## RESUMEN

**Antecedentes.** La supresión etílica es la presencia de hiperactividad vegetativa por el deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del uso prolongado de grandes cantidades de alcohol. El tratamiento ideal para la supresión etílica es a base benzodiazepinas, la escasez de estudios clínicos al respecto y de guías de práctica clínica sobre su tratamiento en la literatura, ha propiciado que exista una gran variabilidad en su manejo, no sólo entre diferentes países sino también entre los diferentes centros hospitalarios y aún entre diferentes clínicos. Por ello, es habitual que el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica descansa en la adopción de medidas terapéuticas derivadas de experiencias clínicas individuales o de grupos reducidos. Por esta razón en este estudio se evalúa las distintas formas de administración de benzodiazepinas en el control de supresión etílica, haciendo la comparación contra bolos de Diacepam quienes aparentemente se han considerado como el manejo estándar.

**Material y métodos.** Se eligieron pacientes con diagnóstico de supresión etílica en hospital general de Xoco durante Julio 2013 a Noviembre del 2015, se eligieron de forma aleatorizada, eligiendo dos modalidades de tratamiento con diacepam parenteral, infusión vs bolos comparando el Clinical Institute Withdrawal Assessment scale for alcohol review (CIWA- R) inicial VS CIWA – R a las 24 horas y sus días de estancia hospitalaria.

**Resultados.** Se incluyó a 96 pacientes entre 18 a 50 años de edad, quienes cumplieron con los criterios de selección. La población se asignó aleatoriamente a distintos grupos de tratamiento. Las características clínico-demográficas de la población se evaluaron con U de Mann Whitney y X<sup>2</sup> incluyéndose a 94 hombres (99%) y 2 mujeres (1%), con una edad en cada grupo respectivamente, bolo  $41.6 \pm 9.0$ , infusión  $41.1 \pm 12.8$ , infusión y bolos  $40.7 \pm 13.4$  ( $p=0.52$ ), un tiempo de consumo en meses bolos  $3.3 \pm 0.59$ , infusión  $2.7 \pm 0.47$ , combinado  $2.4 \pm 0.79$ , severidad de supresión etílica de acuerdo a CIWA bolo  $17.2 \pm 6.9$ , infusión  $15.2 \pm 5.4$ , combinado  $15.8 \pm 5.6$ , con una ( $p=0.34$ ). El porcentaje de cambio de acuerdo a las diferentes modalidades terapéuticas fue de bolos  $70.7 \pm 12.4$ , infusión  $54.2 \pm 18.4$ , combinado  $69.1 \pm 13.4$  con una  $p < 0.001$ , tiempo en días de tratamiento en bolos  $4.5 \pm 1.9$ , infusión  $4.9 \pm 2.4$ , combinado  $5.0 \pm 2.3$  con una  $p 0.76$ , tiempo de estancia hospitalaria bolos  $4.5 \pm 1.9$ , infusión  $4.9 \pm 2.4$ , combinado  $5.0 \pm 2.3$  con una  $p 0.76$ .

**Conclusiones:** Se puede observar diferencias terapéuticas significativas asociadas con el manejo con bolos de diacepam en pacientes con supresión etílica, sin embargo no se encontraron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria comparando el uso de bolos vs la infusión continua.

**Palabras claves:** Supresión etílica. Tratamiento. Bolos. Infusión continua. CIWA

## ABSTRACT

**Background:** The alcohol withdrawal is the presence of hyperactivity vegetative craving or need to drink alcohol due to the cessation or reduction of prolonged use of large amounts of alcohol. The ideal treatment for alcohol withdrawal is based on benzodiazepines, scarce respect and clinical practice guidelines on their treatment in literature studies, has meant that there is great variability in its management, not only between different countries but also between different hospitals and even between different clinicians. Therefore, it is customary for the treatment of alcohol withdrawal syndrome rests on the adoption of therapeutic measures derived from individual clinical experiences or reduced. Therefore in this study groups different forms of administration of benzodiazepines is evaluated in the control of alcohol withdrawal, making comparison against bolus Diazepam who apparently have been regarded as the standard handling.

**Material and methods:** Patients were chosen with a diagnosis of alcohol withdrawal in General Hospital Xoco during July 2013 to November 2015, were chosen randomly choosing two modalities of treatment with parenteral diazepam infusion vs Bolus comparing the Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol revised (CIWA-R) Initial VS CIWA - R to 24 hours and the length of hospital stay.

**Results:** It included 96 patients between 18-50 years of age who met the selection criteria. The population was randomly assigned to different treatment groups. The clinical and demographic characteristics of the population was evaluated with U Mann Whitney and X<sup>2</sup> being included 94 men (99%) and 2 women (1%), with an age in each group respectively, bolus  $41.6 \pm 9.0$ , infusion  $41.1 \pm 12.8$ , bolus and infusion  $40.7 \pm 13.4$  ( $p = 0.52$ ), consumption time in months Bolus  $3.3 \pm 0.59$ , infusion  $2.7 \pm 0.47$ , combined  $2.4 \pm 0.79$ , severity of alcohol withdrawal according to CIWA bolus  $17.2 \pm 6.9$ , infusion  $15.2 \pm 5.4$ , combined  $15.8 \pm 5.6$  with a ( $p = 0.34$ ). The percentage change according to different therapeutic modalities was bolus  $70.7 \pm 12.4$ , infusion  $54.2 \pm 18.4$ , combined  $69.1 \pm 13.4$   $p < 0.001$ , while in days of treatment in bolus  $4.5 \pm 1.9$ , infusion  $4.9 \pm 2.4$ , combined  $5.0 \pm 2.3$  with a  $p = 0.76$ , hospital stay bolus  $4.5 \pm 1.9$ , infusion  $4.9 \pm 2.4$ , combined  $5.0 \pm 2.3$  with a  $p = 0.76$ .

**Conclusions:** It can be seen significant therapeutic differences associated with the handling bolus of diazepam in patients with alcohol withdrawal, but no differences in length of hospital stay were found comparing the use of continuous infusion vs bolus.

**Keywords:** alcohol Suppression. Treatment. Bolus. Infusion continues. CIWA.

## **INTRODUCCIÓN**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **DEFINICIÓN**

Es la presencia de hiperactividad vegetativa (ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio) por el deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del uso prolongado de grandes cantidades de alcohol (8) (11)

La definición de síndrome de abstinencia alcohólica universalmente aceptada en la literatura es la aportada por el manual DSM-IV19. En ella se exigen varias condiciones: 1. Interrupción o reducción de un consumo fuerte y prolongado de alcohol 2. Aparición posterior, en unas horas o días, de 2 o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (sudoración, taquicardia, hipertensión); temblor de manos; insomnio; alucinaciones táctiles, auditivas o visuales transitorias; náuseas o vómitos; agitación psicomotriz; ansiedad; y crisis convulsivas de gran mal.

3. Los síntomas del criterio anterior producen alteraciones clínicamente significativas en la esfera cognitiva, social u ocupacional. 4. Los síntomas no son debidos a otra enfermedad médica o psiquiátrica definidas.

#### **FISIOPATOLOGÍA**

El etanol es un depresor del Sistema Nervioso Central (SNC). En los pacientes alcohólicos el SNC se adapta a la exposición crónica del etanol incrementando la actividad neuronal, al suspender la ingesta, la actividad neuronal aumentada queda liberada, provocando hiperexcitabilidad, evidenciando la dependencia física del alcohol. El alcohol produce síndrome de abstinencia cuando su uso es discontinuado o cuando se disminuye la dosis para que el organismo esté habituado. De forma típica se desarrolla en pacientes que ingieren alcohol diariamente al menos en los últimos 3 meses o han ingerido grandes dosis en las últimas semanas, el síndrome aparece entre las 6 a 24 horas y desaparece con una nueva ingesta (1).

Se considera que la mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores, el receptor GABA A (también denominado complejo receptor GABA A ionóforo Cl-) y el receptor NMDA (N metil D aspartato) del glutamato (1) (11), el glutamato es un importante neurotransmisor excitatorio que afecta receptores cronotrópicos, los receptores glutamato se encuentra en la mayoría de neuronas y algunas células gliales, los receptores cronotrópicos son canales iónicos que al ser activados producen un movimiento de cationes como el Na K y calcio a través de la célula El alcohol lleva a la supresión de receptores NMDA produciendo los síntomas sedantes, amnésicos y ansiolíticos, la ingesta crónica lleva a una autorregulación del receptor (12)

Se incrementa la hidrocortisona y hormonas adrenales, así como la liberación de factor de corticotropina (CRF), con esto se inhibe la sensibilidad del sistema adrenérgico y su regulación (12) Aunque hay otros neurotransmisores inhibidores (glicina, adenosina) el GABA es el neurotransmisor inhibidor por excelencia del SNC: las neuronas que lo utilizan

como neurotransmisor disminuyen de manera transitoria las respuestas de otras neuronas a estímulos posteriores. Por el contrario el glutamato junto con el aspartato es el neurotransmisor excitador por excelencia del SNC. La respuesta de las neuronas inervadas por neuronas glutamatérgicas se ve aumentada. El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato, consecuentemente en el ámbito cerebral, el etanol potencia al inhibidor e inhibe al excitador por lo que se considera que sus acciones son propiamente de las de un depresor de SNC (1) Cuando el receptor GABA es activado hay un flujo de iones cloro a través de la membrana postsináptica causando inhibición de la transmisión por hiperpolarización de la terminación nerviosa. Hay por lo menos 3 partes de interacción con el receptor postsináptico 1. Sitio de receptor GABA 2. Sitio de benzodiacepina 3. Sitio de picrotoxina, estos representan el complejo benzodiacepina – GABA – ionóforo, durante el consumo de alcohol se disminuye la afinidad de los sitios de receptor para GABA (12)

El alcohol estimula la liberación de opioides endógenos y esta liberación es alternada con el desarrollo de la tolerancia, también se ha observado depleción de volumen en el paciente con consumo crónico de alcohol, con trastornos electrolitos como hipomagnesemia provocando convulsiones y arritmias cardíacas (12)

El acetaldehído un producto del metabolismo del etanol parece combinarse con ciertas proteínas comportándose como un falso neurotransmisor que interfiere en el estímulo excitador del SNC motivando la supresión crónica de la misma. En respuesta el cerebro aumenta la síntesis de neurotransmisores como la norepinefrina, serotonina y dopamina. Esto explicaría la clínica del síndrome de abstinencia alcohólica en el que predominarían los efectos adrenérgicos centrales produciendo síntomas característicos como delirium, alucinaciones, midriasis, temblor, convulsiones, taquicardia, hipertensión e hiperventilación. El delirium tremens es la expresión clínica más grave del SAA suele ocurrir a las 72 a 96 horas de la abstinencia de la bebida. Con remisión de sintomatología en 3 a 5 días (1) (12)

La supresión de la ingesta alcohólica también estimula la transmisión dopaminérgica, que podría ser responsable de las alucinaciones, y la noradrenérgica, lo que contribuye a la hiperactividad simpática (11) la sintomatología por actividad simpaticomética está relacionada a la excreción de epinefrina, norepinefrina y a sus metabolitos incrementados posterior al retiro de alcohol (12)

## ETIOLOGÍA

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de supresión severa, incluyendo convulsiones y delirium 1. Episodios previos de supresión y desintoxicación, incluyendo delirio y convulsiones, 2. Grado moderado de CIWA 3. Edad avanzada 4. Comorbilidades crónicas, enfermedad hepática Uso de a trauma, infecciones, sepsis 5. Detectable nivel de alcohol en la sangre 6. Consumo intenso de alcohol 7. Uso previo de benzodiacepinas 8. Sexo masculino

## CLASIFICACIÓN

Las BZ se pueden clasificar de acuerdo a su vida media de acción, como, vida media prolongada (>24 h) son el diacepam, bromazepam, clordiacepóxido Vida media intermedia

(<24 h) loracepam, oxacepam, alprazolam Vida media corta (< 6h) Midazolam, triazolam El diacepam es agonista total de los receptores BZ1 (u omega 1) y BZ2 (u omega 2) a los que activa en igual proporción. También activa a los receptores periféricos de BZ (omega 3) no acoplados al GABA, es el agente prototipo de las BZ. En la abstinencia alcohólica aguda, el diazepam es el agente de elección ya que controla el insomnio y la agitación. También son útiles para evitar o controlar el síndrome de abstinencia alcohólica (delirium tremens)

CLÍNICA ESCALA CIWA AR (Clinical Institute Withdrawal Assessment scale for alcohol revised)

Permite evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia al alcohol, pero conviene repetir su aplicación cada 2 o 4 horas dependiendo la evaluación dado que la abstinencia puede agravarse progresivamente

La puntuación total es la suma simple de cada ítem, la puntuación máxima es = 67. CIWA menor de 15: SAA leve CIWA 16 a 20: SSA Moderado CIWA Mayor de 20: SAA grave (11) (13) CIWA 15 a 18 Moderado Mayor de 18 Severo (12)

CIWA leve: generalmente consiste en ansiedad, irritabilidad, dificultad para dormir y disminución del apetito. CIWA Moderado: Se define como menor claridad, pero presenta algunas características del síndrome de abstinencia leve y grave. SSA grave: usualmente se caracteriza por temblor obvio de manos y brazos, sudoración, elevación del pulso y de presión arterial, náusea e hipersensibilidad al ruido y a la luz (8) (7) (10)

De acuerdo al tiempo se pueden clasificar en precoz o menor en las primeras 24 a 48 horas después del cese de la ingesta alcohólica con aparición progresiva de temblores, insomnio, ansiedad, náuseas, vómitos, sudoración, alucinaciones y crisis epilépticas De acuerdo a la sintomatología podemos clasificarlo en supresión menor cuando se presenta con sintomatología característica incluyendo convulsiones, alucinaciones y agitación, se considera supresión mayor usando se presenta con datos de delirio tremens (12)



Figura 1. Clinical Institute Withdrawal Assessment scale for Alcohol, Revisada (CIWA-Ar)

<p><b>Náusea y vómito</b> Pregunta ¿se siente mal del estómago? ¿ha vomitado?</p> <p>0 sin náusea ni vómitos 1 náusea ligeras, sin vómitos 2 3 4 náusea intermitente con arcadas 5 6 7 náusea constante, arcadas y vómito frecuente</p>	<p><b>Trastornos táctiles</b> Pregunta ¿siente algo extraño en su piel? (escozor, sensación de alfileres y agujas, entumecimiento, insectos que reptan por o bajo la piel)</p> <p>0 no 1 escozor, pinchazos, o entumecimiento muy leve 2 escozor, pinchazos, o entumecimiento leve 3 escozor, pinchazos, o entumecimiento moderado 4 alucinaciones moderadamente graves 5 alucinaciones táctiles graves 6 alucinaciones táctiles muy graves 7 alucinaciones continuas</p>
<p><b>Temblores</b> Brazos extendidos y dedos separados</p> <p>0 no hay temblor 1 temblor no visible, pero puede sentirse al tacto 2 3 4 temblor moderado con las manos extendidas 5 6 7 temblor intenso, incluso con los brazos no extendidos</p>	<p><b>Trastornos auditivos</b> Pregunta ¿está escuchando algo que lo alarma?</p> <p>0 no 1 intensidad o capacidad para asustarse muy leve 2 intensidad o capacidad para asustarse leve 3 intensidad o capacidad para asustarse moderada 4 alucinaciones auditivas moderadamente graves 5 alucinaciones auditivas graves 6 alucinaciones auditivas muy graves 7 alucinaciones continuas</p>
<p><b>Sudoración paroxística</b></p> <p>0 no hay sudor visible 1 sudoración leve, palmas húmedas 2 3 4 sudoración visible en la frente 5 6 7 sudoración profusa generalizada</p>	<p><b>Trastornos visuales-</b> Pregunta ¿está viendo algo que le inquieta?</p> <p>0 no 1 sensibilidad muy leve 2 sensibilidad leve 3 sensibilidad moderada 4 alucinaciones moderadas 5 alucinaciones graves 6 alucinaciones muy graves 7 alucinaciones continuas</p>
<p><b>Ansiedad</b> Pregunta ¿se siente nervioso?</p> <p>0 tranquilo 1 ansiedad leve 2 3 4 ansiedad moderada, o cauteloso, de modo que se infiere ansiedad 5 6 7 equivalente a estado de pánico agudo, similar al observado en delirio grave</p>	<p><b>Cefalea, sensación de plenitud en la cabeza</b> Pregunta: ¿su cabeza se siente diferente? ¿tiene como una banda alrededor de la cabeza?. No considerar la sensación de mareo</p> <p>0 no 1 muy leve 2 leve 3 moderada 4 moderadamente grave 5 intensa 6 muy intensa 7 intensidad extrema</p>
<p><b>Agitación</b></p> <p>0 actividad normal 1 actividad un poco mayor de lo normal 2 3 4 moderadamente inquieto 5 6 7 se mueve sin cesar</p>	<p><b>Orientación y entorpecimiento del sensorio</b> Pregunta ¿qué día es? ¿dónde está? ¿quién es?</p> <p>0 orientado 1 no puede añadir datos en serie, o dudas en la fecha 2 desorientado para la fecha en menos de 2 días de calendario 3 desorientado para la fecha en más de 2 días de calendario 4 desorientado en lugar, persona o ambas cosas</p>

La puntuación total es la suma simple de cada ítem. Puntuación máxima = 67

(11) (12) (13)

El cuadro puede evolucionar después de 48 horas a formas más graves caracterizadas por la presencia de alteración de la consciencia y delirium habitualmente acompañado de un mayor grado de hiperactividad autonómica, en lo que se reconoce como síndrome tardío o mayor de abstinencia (delirium tremens) (11)

#### CUADRO CLÍNICO

La sintomatología suele iniciar de 48 a 96 horas después de la última bebida (7) 1 a 3 días del retiro (9) es ocasionada por hiperactividad simpaticomimética, ocasiones se ha observado por el cese después de algunas horas o incluso solo disminución del consumo asociado con caída del nivel sanguíneo de alcohol (12)

El síndrome de abstinencia del alcohol (SAA) se caracteriza por la presencia de hiperactividad vegetativa (temblor, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas, vómitos), síntomas de ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio y deseo imperioso o “necesidad” de ingerir alcohol, debido al cese o la reducción del uso prolongado de grandes cantidades de alcohol. Generalmente surge de seis a 24 horas después de la última bebida consumida (2) (7) (9)

Cuando el SAA es grave el paciente puede presentar crisis convulsivas generalizadas y alteraciones perceptivas (alucinaciones) en el contexto de un estado confusional (delirium), que cursa con agitación psicomotora y que si no es correctamente tratado puede conducir incluso a la muerte, sobre todo cuando el paciente presenta otros trastornos orgánicos concomitantes como traumatismo craneo encefálico, hemorragia cerebral, neumonía, graves alteraciones hidroelectrolíticas (2).

Las crisis convulsivas ocurren generalmente de 6 a 48 horas después de retirado el alcohol pero pueden presentarse inclusive 2 horas después (7) (11) No suelen ocurrir en la 1 a 3 horas (11)

Las crisis convulsivas se presentan como un periodo corto, no siendo recurrente o prolongado, cuando esto ocurre se debe investigar dentro de forma estructural o infecciosa (7) Un tercio de los pacientes con crisis convulsivas progresan a delirium tremens (7) Las crisis convulsivas suelen presentarse dentro de 24 a 48 horas del cese de alcohol, un tercio de estos pacientes progresan a delirium tremens, el cual incrementa la mortalidad (12) (13)

Alucinación alcohólica: No es sinónimo de delirium tremens, la alucinación alcohólica se desarrolla dentro de 12 a 24 horas de abstinencia y se resuelve dentro de 24 a 48 horas, las alucinaciones son visuales aunque fenómenos auditivos y táctiles también pueden ocurrir, a diferencia con delirium tremens las alucinaciones alcohólicas no están asociadas con opacidad global sensorial, las signos vitales son normales. Delirium tremens es definido por alucinaciones, desorientación, taquicardia, hipertensión, fiebre, agitación y diaforesis en la reducción aguda o abstinencia al alcohol, en ausencia de complicaciones, los síntomas de delirium tremens puede persistir por 7 días (7)

Los pacientes con delirium tremens tienen un incremento de los índices cardiacos, entrega de oxígeno y consumo de oxígeno (1)

La sintomatología puede también presentarse y clasificarse de acuerdo al tiempo de cese de consumo de alcohol: Estadio 1. Inicio a las 8 horas del retiro de alcohol con temblores leves, nerviosismo, náusea con o sin temblor, taquicardia e hipertensión. Estadio 2. De 8 a 24 horas después: Marcados temblores, diaforesis, hiperactividad, insomnio, ilusiones puede progresar a alucinaciones (visuales, táctiles o auditivas) Estadio 3. De 12 a 48 horas: Similar al estadio 2 más crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas múltiples estadio 4. Usualmente de 3 a 5 días: Delirium tremens, hiperactividad global, confusión, a menudo anomalías cardiovasculares, respiratorias y metabólicas (12)

De acuerdo a su sintomatología puede clasificarse en 3 estadios 1. Leve: Ansiedad, temor, insomnio, dolor de cabeza, palpitaciones Estadio 2 Moderado. Diaforesis, presión sistólica incrementada, taquipnea, taquicardia, confusión, leve hipertermia Estadio 3. Delirium tremens: Desorientación, alteración en la alteración, alucinaciones visuales y auditivas, convulsiones (13)

## DIAGNOSTICO

Criterios para el diagnóstico de F10.00 Intoxicación por alcohol (4) (12)

- A. Ingestión reciente de alcohol
- B. Cambios psicológicos comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (sexualidad inapropiada, comportamiento agresivo, labilidad emocional, deterioro de la capacidad de juicio y deterioro de la actividad laboral o social) que se presentan durante la intoxicación o pocos minutos después de la ingesta de alcohol
- C. Uno o más de los siguientes síntomas que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de alcohol:
  - 1. lenguaje farfullante
  - 2. Incoordinación
  - 3. marcha inestable
  - 4. Nistagmo
  - 5. deterioro de la atención o de la memoria
  - 6. estupor o coma
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

Criterios para el diagnóstico de F10.3 Abstinencia de alcohol (4) (12)

- A. Interrupción (o disminución) del consumo de alcohol después de su consumo prolongado y en grandes cantidades
- B. Dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el Criterio A:
  - 1. hiperactividad autonómica (p. ej., sudoración o más de 100 pulsaciones)
  - 2. temblor distal de las manos
  - 3. Insomnio
  - 4. náuseas o vómitos
  - 5. alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones
  - 6. agitación psicomotora
  - 7. Ansiedad
  - 8. crisis comiciales de gran mal (crisis epilépticas)
- C. Los síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.

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

Feature	ICU Delirium <sup>a</sup>	Delirium Tremens
Predominate subtype of delirium	Mixed or hypoactive	Hyperactive
Age	Older	Middle age
Sex	No difference	Male predominance
Associated critical illness or respiratory failure	Usually	Sometimes
Prognosis	Adverse	Good
Duration	Variable; may progress to dementia	Days
Morbidity/mortality	Adverse association with presence of delirium	Related to comorbid conditions
Recurrence	Not expected	May have several Episodes of AWS or delirium tremens; ? kindling
Pathogenesis	Multifactorial ? Cholinergic ? Tryptophan	Multifactorial: GABA, NMDA, and so forth
Management	? Dexmedetomidine Avoid benzodiazepines	Multiple agents, especially benzodiazepines

#### GASOMETRÍA ARTERIAL

- El Ph arterial es debido a hiperventilación o efecto rebote relacionado con propiedades depresoras del alcohol (7)

#### ELECTROLITOS SÉRICOS

- Puede haber hipokalemia tanto perdida renal como extrarrenal, alteración en los niveles de aldosterona y cambios en la distribución través de la membrana celular (7)
- La hipomagnesemia puede ocurrir por malnutrición, puede ser sintomática si es severa, puede contribuir a falla cardiaca y rbdomiólisis (7)

#### TOMOGRAFÍA DE CRÁNEO

- Debe realizarse en crisis convulsivas recurrentes y prolongadas

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Meningitis (1)
- EVC hemorrágico (1)
- Trastornos metabólicos (1)
- Sobredosis de drogas (1)
- Falla hepática (1)
- Sangrado gastrointestinal (1)

#### TRATAMIENTO

#### MEDIDAS GENERALES

- Paciente con CIWA – Ar de 8 a 10 puede ser egresado sin medicamento, con puntuación de 8 a 15 requiere manejo ambulatorio, mayor requiere tratamiento hospitalario (10)
- Indicaciones para su ingreso a terapia intensiva: 1 Estadio 2 o mayor de síndrome de supresión etílica 2. Comorbilidades críticas incluyendo trauma, severa sepsis, falla respiratoria, SIRA, inestabilidad hemodinámica, sangrado gastrointestinal, falla hepática, arritmias, rabdomiólisis, falla cardíaca, falla renal, fiebre persistente, alteraciones ácido base 3. Que amerite escala tratamiento de bolos o infusión continua 5. Fiebre persistente mayor de 39 grados (12)

#### SOLUCIONES

- Paciente hipovolémico o deshidratado con soluciones isotónicas para reponer la euvolemia (7)
- Se debe corregir de acuerdo a déficit de equilibrio electrolítico en los primeros 2 días (7)
- Algunos clínicos manejan soluciones intravenosas en infusión en combinación con Tiamina, folato y glucosada al 5% (7)
- Manejan soluciones con multivitamínico (coloración amarillo) (7)

#### TIAMINA Y GLUCOSA

- Utilizadas para prevenir encefalopatía de Wernicke (7)

#### BENZODIACEPINAS

- Las benzodiazepinas son psicofármacos sintéticos ansiolíticos cuyo uso clínico farmacológico comenzó en la década de 1960 con el primer agente, clordiazepóxido.
- Desde entonces se sintetizaron más de 2000 diferentes BZ aunque solo algunas de ellas alcanzaron uso clínico.
- Poseen en común las siguientes propiedades farmacológicas: Son ansiolíticas, sedativas hipnóticas, miorelajantes, anticonvulsivantes, son útiles en la medicación preanestésica y con dosis mayores como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma (en realidad producen amnesia de la memoria reciente o anterógrada).
- Las BZ son agentes GABA agonistas indirectos (GABA) es decir que potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria.
- La administración de bicuculina o pitrazepina que son antagonistas o bloqueadores del receptor GABA- A, anulan las acciones de las BZ. Lo mismo ocurre experimentalmente cuando se administran inhibidores de la síntesis del GABA como la tiosemicarbazida. Es decir que las BZ necesitan una transmisión gabaérgica intacta para producir sus acciones farmacológicas. En general todas las BZ comparten propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes y miorelajantes. Sin embargo muchas de las BZ tienen una acción predominante sobre algunas de las mencionadas acciones, lo que permite su clasificación de acuerdo a las mismas. Por ejemplo algunas BZ son más ansiolíticas que hipnóticas o a la inversa, debido a que poseen una mayor afinidad por un determinado subtipo de receptor de BZ. En tal sentido fueron demostrados dos subtipos de receptores BZ1 (w1) y BZ2 (w2), los cuales son centrales y se ubican en el receptor GABA-A, también se hallaron

receptores de tipo “periférico” sin relación con el receptor GABA-A, los cuales son denominados w3, no parecen mediar ninguna de las acciones psicofarmacológicas de las benzodiazepinas. Muy recientemente se han desarrollado algunas drogas agonistas parciales del receptor de BZ, siendo una de las más estudiadas el bretazenil. Se ha sugerido que las neuronas que median las respuestas ansiolíticas y anticonvulsivantes poseen una mayor densidad de receptores con respecto a otras neuronas que median los efectos indeseables como sedación tolerancia y adicción. Estos hallazgos generan interesantes expectativas sobre potenciales usos terapéuticos. Los agonistas parciales son drogas de baja eficacia o actividad intrínseca por lo que se disminuirían los problemas de sobredosis, la tolerancia por regulación en descenso de los receptores (down regulation) y de adaptación o dependencia. La posibilidad de contar en clínica con agonistas parciales radica en tener agentes con propiedades solo ansiolíticas o anticonvulsivantes que a las dosis habituales no produzcan sedación ni relajación muscular, ataxia o tolerancia (4)

	Nombre Comercial	Vida media de eliminación (horas)	Dosis equivalente (mg)
<u>Acción prolongada</u>			
Diacepam vo	Valium	30-60	10
Diacepam ev	Valium		5
Clordiazepóxido vo	Huberplex	7-28	25
Clordiazepóxido ev	No disponible		
Cloracepato vo	Tranxilium	50-70	15
Cloracepato ev	Tranxilium		10
<u>Acción intermedia</u>			
Flunitracepam vo	Rohipnol	10-20	1
Flunitracepam ev	Rohipnol		No disponible
<u>Acción corta</u>			
Alprazolam vo	Trankimazin	12-15	0,25-0,5
Loracepam vo	Orfidal	10-20	1
Loracepam ev	No disponible		
Oxacepam vo	Adumbram	5-10	30
<u>Acción muy corta</u>			
Midazolam ev	Dormicum	1,5-2,5	2,5

(11)

Las benzodiazepinas son el fármaco de primera línea actúan sobre mediadores GABA inhibidores, sustituyendo los efectos depresores del alcohol sobre el SNC y también inhibiendo la transmisión noradrenérgica en la abstinencia (11) (7) Sin embargo el uso de benzodiazepinas se ha asociado con un riesgo incrementado de delirium en pacientes con UCI (12)

Se utilizan dosis de 10mg diazepam i.v. y luego 5mg cada 5 minutos hasta calmar al paciente sin dormirlo. Luego se administran dosis de mantenimiento. (4) Siendo inicio de tratamiento en CIWA de 8 o más (7) Se va disminuyendo la dosis de acuerdo a CIWA, cuando se tiene menos de 12 se puede disminuir la dosis (13)

Algunos estudios muestran resultados distintos con el uso de BZD en forma de bolos crecientes vs infusión continua, sin embargo estas modalidades no se han explorado en un solo estudio comparativo (4) En un estudio de seguimiento se asoció que un 90% de los pacientes ingresados a UCI recibieron infusión continua y 65% quienes recibieron bolos Sin embargo se encontró mejor control de sedación en pacientes con infusión continua que con uso de bolos, incluso se recomienda que se cambie de bolos a infusión continua en caso de no tener un adecuado control (12)

Se ha mostrado en un estudio controlado que el uso de bolos crecientes de benzodiazepinas asociado a fenobarbital en casos de supresión etílica severa con delirium tremens disminuye la incidencia de intubación y por lo tanto de días de estancia hospitalaria así como de complicaciones intrahospitalarias (6)

Las benzodiazepinas son la principal terapia para el síndrome de supresión etílica (10) incluyendo delirium tremens, se utiliza en bolos repetitivos, (intravenoso u oral) de 10 a 20mg de diazepam (o su benzodiazepina equivalente), las recomendaciones sugieren un máximo de bolo individual de 20 a 30mg de diazepam o su equivalente (6)

Se define a supresión etílica resistente a benzodiazepinas cuando se amerita más de 40mg de diazepam en una hora, esto se ha asociado con la necesidad de intubación orotraqueal y administración de infusión continua de sedantes hipnóticos alternativos como barbitúricos o propofol solos o en combinación (6)

Las benzodiazepinas son los medicamentos de primera línea para el manejo de SSA sin prescribirse por más de 7 días. Los barbitúricos, los antipsicóticos, los bloqueadores adrenérgicos, la clonidina y el clordiazepóxido no tienen un lugar de rutina en el manejo del SSA (7)

Aunque se ha propuesto la administración de benzodiazepinas de vida media corta en perfusión intravenosa continua en sustitución del tratamiento clásico en bolos (oral o intravenoso) no existe evidencia de que esta pauta sea superior a la clásica en términos de efectividad clínica, ni por supuesto de costo (11)

#### DIACEPAM

De las benzodiazepinas el diazepam se ha preferido por su acción larga porque parece acortar el curso y da menos oportunidad de recurrencia de supresión y convulsiones (7) (9) así como menos datos de delirium tremens (10) (11)

Se administran de 10mg cada 6 horas por 4 dosis seguido de 5mg cada 6 horas con 8 dosis (10) Puede utilizarse incluso 10 a 20mg cada 2 a 3 horas hasta el control de sintomatología. Se ha llegado a usar una dosis máxima de hasta 2 gramos en 24 horas pero se ha requerido



de apoyo mecánico ventilatorio hasta el 40% de los pacientes, con un riesgo incrementado con el uso mayor de benzodiazepinas, así mismo con un uso de 200mg de benzodiazepinas en 3 horas ocurrió un adecuado nivel de sedación con un incremento de necesidad de apoyo mecánico ventilatorio (12)

Por tanto y teniendo en cuenta que, como se ha comentado anteriormente, ninguna benzodiazepina se ha mostrado claramente superior a las demás, podemos considerar varias opciones de tratamiento en función de preferencias que atiendan las características farmacocinéticas y equivalencias de los diferentes compuestos (11)

Se recomienda el manejo tanto en bolos como en infusión continua (13)

#### LORACEPAM Y OXACEPAM

Se prefieren en pacientes con avanzada cirrosis, la vida media corta de loracepam y la ausencia de metabolitos activos con oxazepam puede prevenir prolongar los efectos de sobre sedación (7) (10)

Loracepam 2mg cada 6 horas por 4 dosis seguido de 1mg cada 6 horas por 8 dosis (10)

Oxacepam 30mg cada 6 horas por 4 dosis, seguido de 15mg cada 6 horas por 8 dosis (10)

#### CLORDIAZEPÓXIDO

Tiene una vida media larga y puede llevar a sobre sedación en pacientes con enfermedad hepática crónica (7) En un estudio comparado realizado por Jaeger 2001 indicaron éxito en manejo con requerimiento comparado con horario fijo (9) No se encontraron diferencias en su uso al manejo con requerimiento con horario fijo (9) Dosis de 50mg cada 6 horas por 4 dosis seguido de 25mg cada 6 horas por 8 dosis (10)

#### FENOBARBITAL

- Puede utilizarse para el manejo en el estatus epiléptico mientras las investigaciones proceden
- Varios estudios han demostrado que la fenitoína es inefectiva en el tratamiento de convulsiones por la supresión etílica

#### NEUROLÉPTICOS (HALOPERIDOL)

- Los neurolépticos, incluyendo las fenotiazinas y el haloperidol, pueden contribuir a controlar los síntomas de la abstinencia. En la práctica clínica diaria, se muestran como fármacos eficaces en el control de pacientes agitados. Como se ha comentado anteriormente, son menos efectivas que las benzodiazepinas en la prevención de delirium tremens y de crisis comiciales. Por ello y teniendo en cuenta que descenden el umbral epileptógeno, se desaconseja su uso en monoterapia en la abstinencia alcohólica No obstante, combinados con benzodiazepinas o
- clometiazol han demostrado su utilidad en el control de los síntomas de abstinencia Por ello se recomienda su utilización únicamente en pacientes con agitación marcada o alucinaciones, como adyuvantes a las benzodiazepinas (11)



## BETA BLOQUEADORES

- Durante la abstinencia alcohólica existe un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y de los niveles plasmáticos de norepinefrina. Esta circunstancia ha llevado a evaluar la efectividad de los betabloqueantes en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego el atenolol (dosis 50-100 mg/d), añadido a benzodiazepinas (oxacepam), controló mejor que placebo los síntomas de la abstinencia y disminuyó la dosis necesaria de aquellas
- En otro ensayo clínico el propranolol no mejoró los resultados del diazepam en un grupo de pacientes en los que se realizó una
- desintoxicación alcohólica programada. El propio propranolol puede producir síndrome confusional, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con delirium. En conclusión, respecto al uso de betabloqueantes en la abstinencia alcohólica podemos concluir:
  - 1. No se deben utilizar en monoterapia (Recomendación grado A)
  - 2. Son útiles en el control de síntomas de hiperactividad simpática, añadidos a las benzodiazepinas, en pacientes con abstinencia leve-moderada (Recomendación grado A).
  - 3. No previenen el desarrollo de crisis ni delirium (Recomendación grado A). (11)
- Se han asociado con mejoría en pacientes con taquicardia o arritmias, sin embargo se asocia con delirium por lo que no se recomienda como monoterapia (12)

## CARBAMAZEPINA

- La carbamazepina es un fármaco anticonvulsivo empleado en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, principalmente en Europa. Sus ventajas teóricas residen en que no produce dependencia, no potencia los efectos depresores del alcohol y retarda el fenómeno de “kindling” o de activación propagada, según el cual la repetición de episodios de privación se asocia a un aumento progresivo de su severidad. Ha demostrado ser superior a placebo similar a oxacepam, lorazepam, tiapride o clometiazol y eficaz en combinación con tiapride en el control de los síntomas de abstinencia leves-moderados. En estos ensayos se han empleado pautas de 7-12 días con dosis de 600-800 mg/d y descenso gradual, sin toxicidad significativa. Sin embargo todos ellos se han realizado bien en régimen ambulatorio, en unidades especiales de desintoxicación, o en pacientes con desintoxicación alcohólica programada, excluyendo pacientes con delirium o comorbilidad asociada. El tamaño reducido de los grupos de estudio impide sacar conclusiones respecto a si previene la aparición de crisis convulsivas o delirium tremens en los ensayos en los que se ha comparado con benzodiazepinas, si bien está bien documentada su actividad como fármaco anticonvulsivo. Por tanto podemos concluir que la carbamazepina controla los síntomas en pacientes con síndrome menor de abstinencia (Recomendación grado A), pero no existe experiencia que avale su uso en pacientes con formas moderadas-severas de abstinencia alcohólica en plantas de hospitalización general. (11)

## ACIDO VALPRÓICO

- El ácido valproico actúa como estimulador del sistema GABA. Como con la carbamazepina, su actividad anticonvulsiva, sus propiedades anti-kindling y su bajo potencial de dependencia, han llevado a evaluar su utilidad como posible alternativa

a las benzodiacepinas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. Existen pocos estudios al respecto y los resultados se pueden considerar aún como preliminares. Dos ensayos clínicos reducidos (22 y 36 pacientes) han mostrado que es capaz de controlar los síntomas en pacientes con abstinencia leve sin comorbilidad asociada, disminuyendo la dosis necesaria de benzodiacepinas (loracepam y oxacepam) comparado con placebo

- Más recientemente, una revisión sistemática concluyó que no existen suficientes evidencias sobre su eficacia o seguridad en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica y que no debe plantearse su empleo en monoterapia. El tamaño de las series impide sacar conclusiones respecto a la aparición de crisis o delirium. Las dosis utilizadas en los ensayos fueron 500 mg/8h durante 5-7 días. No existe experiencia sobre su uso en el delirium tremens (11)

#### ACIDO GAMMAHIDROXIBUTÍRICO

- El ácido gammahidroxibutírico es un ácido graso de cadena corta, metabolito del ácido gamma-amino butírico (GABA), que actúa como neuromodulador a nivel del SNC y que se había utilizado hasta ahora en el tratamiento de la narcolepsia y como agente hipnótico y anestésico, además de como droga de abuso. Su utilidad en el tratamiento del síndrome de privación alcohólica derivaría de su efecto GABA-like, que remedaría los efectos farmacológicos centrales de etanol, y paliaría el defecto relativo existente en el período de abstinencia, al igual que se supone actúan las benzodiacepinas. Ésta misma característica ha propiciado también su evaluación en el tratamiento de la dependencia del alcohol. En un ensayo clínico inicial con 23 pacientes, fue superior a placebo en el control de síntomas menores de abstinencia. Posteriormente, 2 ensayos comparativos de pequeño tamaño han demostrado que es similar en eficacia a clometiazol y diacepam en el control de los síntomas en pacientes con abstinencia leve-moderada (CIWA-Ar < 20), aunque se ha cuestionado su efectividad en el control de las alucinaciones así como el hecho de que no existen suficientes evidencias a favor de su uso en comparación con estos fármacos. Las dosis utilizadas en estos estudios (50-100 mg/Kg/d, divididos en 3 dosis, durante 6-10 días), son sensiblemente menores a las que se han asociado a efectos secundarios graves como depresión respiratoria y coma cuando se usa como droga de abuso, y se han asociado a efectos secundarios leves como vértigo, náuseas o diarrea. Si bien tiene potencial de dependencia, se ha señalado como un tratamiento seguro si se utiliza a las dosis correctas y bajo supervisión médica estricta. Recientemente, un ensayo con 26 enfermos ha evaluado su eficacia en su formulación intravenosa comparado con clometiazol oral en pacientes ingresados en UCI con buenos resultados. No se ha evaluado su eficacia en pacientes con crisis comiciales o delirium tremens, por lo que no debe ser utilizado en estos pacientes.

#### PROPOFOL

- El propofol es un fármaco empleado habitualmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en perfusión intravenosa. Tiene un efecto hipnótico dosis dependiente, con mínima acción analgésica. Su mecanismo de acción es similar al del alcohol en el SNC, activando directamente los receptores GABA e inhibiendo los receptores NMDA-glutamato, lo que ha llevado a plantear su

utilización en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. El riesgo de depresión respiratoria que conlleva, restringe en la práctica su uso a las Unidades de Cuidados Intensivos. Sus ventajas teóricas respecto a las benzodiazepinas como fármaco sedante en UCI, residen en una rápida recuperación del efecto sedante y en la posibilidad de un destete precoz. Por otra parte, se ha descrito que tiene propiedades anticomiciales. La experiencia en casos de síndrome de privación alcohólica deriva de series retrospectivas reducidas de pacientes con delirium tremens refractario al tratamiento con benzodiazepinas, en las que se señala una respuesta favorable al propofol en perfusión intravenosa continua. Por tanto no existe información procedente de ensayos clínicos que avale su eficacia en el tratamiento rutinario del delirium tremens, aunque se puede considerar su empleo en pacientes no controlados con dosis elevadas de benzodiazepinas

- Se ha utilizado como opción al avance al delirium tremens (12)

#### ALCOHOL

- El alcohol, como es lógico, alivia las manifestaciones iniciales de la abstinencia alcohólica. Ésta circunstancia ha propiciado su uso en la prevención y el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, tanto en formulación oral como intravenosa, constituyéndose como una medida de tratamiento habitual en muchos Centros. Los estudios que avalan esta práctica son series retrospectivas reducidas, sin grupo control, en los que no se incluye ninguna comparación con placebo u otro fármaco. En el único estudio con grupo control realizado, el alcohol no previno el desarrollo de crisis ni delirium tremens. Se ha señalado que su utilización en el ambiente hospitalario no sigue en muchas ocasiones unas directrices estrictas, lo que lleva a su empleo en situaciones en que está dudosamente indicado. Por otra parte, el alcohol presenta un perfil de toxicidad bien conocido, con efectos a nivel gastrointestinal, hepático, pancreático, etc, lo que exige un control clínico muy estricto. En pacientes críticos existen estudios que han valorado su eficacia para la prevención o tratamiento de la abstinencia alcohólica en su formulación intravenosa. Una revisión sistemática a este respecto concluyó que no existen evidencias que justifiquen su empleo en este contexto. Finalmente, cuestiones éticas pueden limitar su empleo en pacientes alcohólicos en los que la toma de alcohol puede reforzar su conducta de dependencia del mismo cuando aquella es indicada por su médico. En definitiva, no existen pruebas de que la utilización de alcohol sea beneficiosa y/o superior a otros fármacos en el tratamiento de pacientes con abstinencia alcohólica, tanto para su prevención como para su tratamiento (11)

#### CLONIDINA

- La clonidina es un alfa<sub>2</sub>-agonista que produce inhibición de la actividad noradrenérgica cerebral, lo que conlleva un efecto sedante, así como un descenso de tensión arterial y de frecuencia cardíaca. Diversos estudios prospectivos han demostrado una eficacia similar en el control de síntomas menores de abstinencia comparada con la combinación de carbamazepina y neuroleptico, clordiazepóxido y clometiazol. Al igual que los betabloqueantes, no presenta actividad anticomial y no se ha demostrado que prevenga las crisis epilépticas o el delirium tremens (11)

#### BARBITÚRICOS

- Presentan un margen tóxico-terapéutico estrecho, en desventaja respecto a las benzodiacepinas. Más aún en el caso de la abstinencia alcohólica, en la que se recomendaba el empleo de barbitúricos de acción prolongada. En un estudio prospectivo que comparó diazepam con barbital en pacientes con delirium tremens, se obtuvieron similares resultados en el control de los síntomas Sin embargo, no existen datos que demuestren que previenen la aparición de crisis comiciales o delirium tremens, si bien se han recomendado como alternativa a las benzodiacepinas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica en la población general y en pacientes embarazadas (11)

#### DEXAMETASONA

- Se ha descrito que la dexametasona (2-4 mg/8-12 h), cuyo mecanismo de acción a este respecto es desconocido, puede ser beneficiosa en el control de síntomas de la abstinencia alcohólica, hallazgo que no ha sido corroborado en otros trabajos. En cualquier caso se trata de series no controladas, que no han tenido continuidad posterior, a partir de las que no se pueden extraer recomendaciones de tratamiento, si acaso que no está indicado su empleo en la abstinencia alcohólica. (11)

#### BACLOFENO

- El baclofeno es capaz de reducir los síntomas de la abstinencia alcohólica no complicada, como consecuencia de su efecto agonista GABA y no comporta un riesgo de adicción. Aunque existen varios estudios preliminares que sugieren un buen perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de estos enfermos, solo un ensayo clínico bien diseñado, con 37 casos, aporta evidencias en su favor en la abstinencia no complicada en comparación con diazepam

#### GABAPENTINA

- La gabapentina es un anticonvulsivo de estructura química similar al GABA. Varios estudios no controlados sugieren que podría ser una opción de tratamiento en casos de abstinencia leve moderada. Más recientemente, en un ensayo controlado con 27 enfermos, resultó similar al fenobarbital en el control de los síntomas leves del síndrome de abstinencia alcohólica. Sin embargo, en otro ensayo clínico doble ciego, no fue superior a placebo en disminuir las dosis medicación sedante de rescate en el contexto de una desintoxicación alcohólica

#### TIAMINA Y MAGNESIO

- No se ha demostrado que la tiamina o el magnesio tengan alguna influencia sobre los síntomas de la abstinencia alcohólica o sobre el desarrollo de crisis comiciales o delirium. Sin embargo, y teniendo en cuenta que los pacientes alcohólicos tienen frecuentemente déficit de tiamina, se recomienda la administración de tiamina en todos los casos para prevenir la posible aparición de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff Es frecuente que estos pacientes presenten déficit de magnesio, la cual puede asociarse a vértigo, ataxia, temblor, corea y arritmias cardíacas. Por este motivo se recomienda el empleo de magnesio oral, puede producir diarrea, o parenteral (1gr iv/6-12 h o 250-500 mg vo/6h, durante 48 horas) en aquellos casos en que se compruebe hipomagnesemia

## COMPLICACIONES

Puede asociarse a otras comorbilidades como traumatismo, enfermedad hepática crónica, hepatitis alcohólica, pancreatitis, sangrado de tubo digestivo alto, encefalopatía hepática, hipoglucemia, neumonía (12)

### Programa fijo (vo)

Clordiazepóxido	50 mg/6h 1º día, después 25-50 mg/6h 1-2 días según respuesta	Dosis adicionales de 25-50 mg cada 1-2 horas si es preciso Descenso de dosis de 25% diario
Diazepam	10-20 mg/6h 1-2 días, según respuesta	Dosis adicionales de 10-20 mg cada 1-2 h si es preciso Descenso de dosis de 25% diario
Oxacepam	30 mg/6h 1º día, después 15 mg/6h 2 días-5 días	Dosis adicionales de 15 mg/6 h, descender según respuesta
Loracepam	2mg/4h 1-2 días según respuesta	Dosis adicionales de 1-2 mg cada 1-2 h si es preciso Descenso de dosis de 25% diario
Alprazolam	1-2 mg/6h 1º día	Dosis adicionales de 2 mg/6h si es preciso Descenso de dosis de 25% diario

### Programa con dosis de carga (vo)

Diazepam	20 mg/2h mientras el paciente está sintomático	Continuar hasta la resolución No administrar si el paciente está sedado Media 8 dosis
----------	--	---

### Programa según síntomas (vo)

Clordiazepóxido	25-100 mg/h si CIWA-Ar >8	Aplicar CIWA 1h después de cada dosis y si no precisa medicación, cuando reaparezcan síntomas y/o cada 8h, hasta la resolución
Oxacepam	15 mg/30 min si CIWA-Ar 8-15; 30 mg/30 min si CIWA-Ar >15	Mantener hasta resolución

### Delirium tremens

Diazepam	10 mg ev	Continuar con 5 mg ev cada 5 minutos hasta que el paciente se encuentre "tranquilo pero despierto"
----------	----------	--

(11)

**Table 5**  
Benzodiazepines used for alcohol withdrawal syndrome

Name (Brand)	Routes of Administration	Comment	Dosage	Half-Life (h)
Chlordiazepoxide (Librium)	Oral, IM, or IV	Long-acting metabolites	25–100 mg every 1–4 h	5–15
Diazepam (Valium)	Oral, IM or IV, or by IV infusion	Early-onset but long-acting metabolites (hepatic oxidation)	5–20+ mg oral, IV, or by slow IV infusion	30–60
Lorazepam (Ativan)	Oral, IM or IV, or by IV infusion	Intermediate half-life (hepatic glucuronidation)	1–4+ mg IM or IV, or by IV infusion	10–20
Midazolam (Versed)	IV or IM, or by IV infusion	Rapid metabolism (hepatic hydroxylation)	1–4+ mg IV or IM, or by IV infusion	2

(12)

### Planteamiento del problema

Las benzodiazepinas constituyen la base del manejo del SAA, de acuerdo a sus características de vida media y biodisponibilidad, existen diferentes modalidades terapéuticas como administración de bolos como infusión continua, sin embargo su eficacia terapéutica y su efecto en el tiempo de hospitalización no es muy clara

### Pregunta de investigación

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:  
¿Existen diferencias en la respuesta al tratamiento de la supresión etílica asociada a las modalidades terapéuticas de administración de benzodiazepina?

### Justificación

El consumo de alcohol es un problema de salud pública tanto a nivel mundial como en México, es el tercer lugar de morbi-mortalidad por causas prevenibles, su consumo se relaciona con cirrosis hepática, hepatitis alcohólica, insuficiencia hepática, además de la importante relación con disfunción familiar, accidentes automovilísticos, teniendo un alto impacto sobre la calidad de vida de las personas. (3) El intervalo de edad en afección es de 10 a 70 años con un predominio en edad media con 91% de pacientes masculinos (12)

Gran cantidad de personas con alcoholismo crónico desarrollan síndrome de abstinencia suspendiendo su consumo en la mayoría de las ocasiones por falta económica, accidentes, asaltos con posterior desarrollo del síndrome de supresión etílica, acudiendo a unidades hospitalarias donde se maneja de primera instancia con benzodiazepinas

La mayoría de los estudios estima que el riesgo a lo largo de la vida de padecer dependencia al alcohol oscila entre el 10% para varones y el 3 a 5 % para mujeres. Se produce delirium tremens en 5% de los alcohólicos. Tiene una mortalidad entre 10 a 15%

(1) En España la edad de presentación es de 25 a 54 años, se ha demostrado que es un problema de salud de atención preferente en los planes de salud (11) Se presenta del 5 al 15% su repercusión sobre la evolución clínica de los pacientes es muy importante llegando a triplicar la mortalidad cuando se desarrolla abstinencia alcohólica en el postoperatorio (11)

Se ha mostrado que en Estados Unidos el 3% de su población presenta sintomatología de síndrome de supresión etílica, 8% fue de todas las admisiones hospitalarias, 16% en pacientes postquirúrgicos y 31% en pacientes con traumatismo, la mayor incidencia por retiro de alcohol por accidentes, lo que ha reflejo la alta asociación de consumo de alcohol y accidentes (6) Hasta un 40% de las admisiones hospitalarias se encontraron niveles de alcohol sanguíneo, el abuso de alcohol lleva a condiciones que afectan el organismo de manera general (12)

La cantidad de pacientes que desarrollan supresión etílica tienden a desarrollar complicaciones como convulsiones, alucinaciones, delirium y delirium tremens. Estos pacientes deben mantenerse en monitorización continua por el alto riesgo de complicaciones en caso de no recibir tratamiento médico. El desarrollo de alucinaciones visuales es de 25% con crisis convulsivas 25 a 35% que pueden presentarse crisis progresando al delirium tremens (1) La atención hospitalaria se lleva a cabo en la unidad de cuidados intensivos, requiriendo terapia farmacológica, en estados unidos se calcula 500,000 eventos por cada año (12)

El estado epiléptico puede aparecer en el 3%, la sintomatología máxima se presenta 24 a 48 horas después del último consumo (1)

La escasez de estudios clínicos al respecto y de guías de práctica clínica sobre su tratamiento en la literatura, ha propiciado que exista una gran variabilidad en su manejo, no sólo entre diferentes países sino también entre los diferentes centros hospitalarios y aún entre diferentes clínicos. Por ello, es habitual que el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica descansa en la adopción de medidas terapéuticas derivadas de experiencias clínicas individuales o de grupos reducidos (11)

El uso de dos modalidades de BZD parenteral podría tener impacto no solo terapéutico sino también económico, días de estancia hospitalaria al encontrar un mejor control en el estado de ansiedad y mantener un nivel de consciencia más activo evitando las complicaciones del paciente suprimido tales como neumonía por broncoaspiración o lesiones accidentales por caída Por esta razón se debe evaluar las distintas formas de administración de BZD en el control de supresión etílica en estos pacientes, decidiendo haciendo la comparación contra bolos de Diacepam quienes aparentemente se han considerado como el manejo estándar

Se ha relacionado con una mortalidad del 5%, probablemente relacionado a arritmia, complicaciones como neumonía o falla en la identificación que llevo al retiro del consumo de alcohol como pancreatitis, hepatitis, lesión del sistema nervioso central o infecciones (7) Mortalidad relacionada a delirium tremens de 1 a 5% (9)



Se ha demostrado que el costo de pacientes suprimidos que requiere mayor tiempo en manejo con benzodiazepinas tiene un costo mayor que el que remite rápidamente (10)

### **Hipótesis**

Hipótesis de Trabajo (H1): “El manejo con infusión intravenosa de benzodiazepina tiene mayor eficacia terapéutica que su administración en bolos crecientes en el tratamiento de la abstinencia alcohólica.”

Hipótesis Nula (H0): “El manejo con infusión intravenosa de benzodiazepina tiene la misma eficacia terapéutica que su administración en bolos crecientes en el tratamiento de la abstinencia alcohólica.”

### **Objetivos**

#### **General.**

**Objetivo General:** Determinar la eficacia terapéutica de la administración de benzodiazepina parenteral en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del SAA

Específicos:

#### **Objetivos Específicos:**

- a) Determinar la eficacia terapéutica benzodiazepina parenteral administrada en bolos crecientes en pacientes con SAA
- b) Determinar la eficacia terapéutica benzodiazepina parenteral administrada infusión continua en pacientes con SAA
- c) Comparar la eficacia terapéutica de ambos esquemas de administración de benzodiazepina parenteral en pacientes con SAA

### **Material y métodos**

Se eligieron en total 96 pacientes entre 18 a 50 años de edad con diagnóstico de supresión etílica en el hospital general de Xoco durante Julio 2013 a Noviembre del 2015, para el inicio de tratamiento se eligieron de forma aleatorizada dos modalidades con diacepam parenteral en infusión, bolos o tratamiento combinado, comparando el CIWA inicial VS CIWA a 24 horas y sus días de estancia hospitalaria, para la evaluación de las características clínico demográficas de la población se utilizó U de Mann Whitney y X2 expresando los resultados con desviación estándar, las diferencias entre las modalidades terapéuticas se utilizó una prueba no paramétrica kruskall wallis de acuerdo a la distribución de datos, expresando resultados con desviaciones estandar

### **Tipo de estudio.**

Ensayo clínico controlado, experimental, longitudinal prospectivo, descriptivo, comparativo



## Definición de variables

VARIABLE/ CATEGORÍA (Índice/indicador)	TIPO/UNIDADES/ CATEGORÍAS	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de años cumplidos.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual
<b>Genero</b>	VARIABLE CUALITATIVA. Femenino / masculino.	Evaluación del sexo de acuerdo a genitales externos y papel social desempeñado hasta el momento actual
<b>Severidad de Hepatitis alcohólica</b>	VARIABLE CUALITATIVA. Mayor de 32 / Menor de 32	Evaluación de acuerdo a la puntuación en una escala del grado de hepatitis alcohólica aguda (Maddrey)
<b>Severidad de supresión</b>	VARIABLE CUALITATIVA. CIWA inferior a 10: SAA leve CIWA entre 10-20: SAA moderado CIWA superior a 20: SAA grave	Evaluación de acuerdo a la puntuación en una escala de severidad neuropsiquiátrica (CIWA)
<b>Comorbilidades</b>	VARIABLE CUALITATIVA. HAS (si/no), DM (si/no), HTDA (si/no)	Presencia de enfermedades crónico degenerativa
<b>Uso previo BZD</b>	VARIABLE CUALITATIVA. Uso previo de BZD en los últimos 6 meses (si/no)	Uso previo de BDZ en los últimos 6 meses
<b>Tiempo de consumo de bebida alcohólica</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de meses con consumo de alcohol	Meses de consumo continuo de alcohol
<b>Tiempo de la última ingesta de alcohol</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de días desde el último consumo de	Días desde el último consumo de alcohol

	alcohol		
<b>Costo del tratamiento (BZD)</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Cantidad de pesos mexicanos invertidos en el tratamiento del paciente	Gasto económico aproximado de recursos invertidos en el tratamiento del paciente durante la hospitalización	
<b>Días con tratamiento de BZD</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Cantidad de días de tratamiento con BZD	Tiempo (días) de tratamiento con BZD	
<b>Días de estancia</b>	VARIABLE CUANTITATIVA. Cantidad de días de hospitalización por este padecimiento	Tiempo (días) de hospitalización por este padecimiento	
<b>Eventos adversos</b>	VARIABLE CUALITATIVA. Desarrollo de eventos adversos posteriores al uso de BZD (si/no) y tipo de eventos.	Reacciones posteriores al inicio de tratamiento hasta sus suspensión	

**Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.**

INCLUSIÓN	NO INCLUSIÓN	ELIMINACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad mayor a 18 años.</li> <li>- Etilismo.</li> <li>- Consumo diario, al menos 10 días previos al cuadro de SAA.</li> <li>- Diagnóstico clínico de SAA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis severa, choque séptico.</li> <li>- Ingesta de psicoestimulantes, sedantes, antidepresivos.</li> <li>- Embarazo o lactancia actual.</li> <li>- Depresión respiratoria</li> <li>- Depresión neurológica severa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechazo del familiar continuar con el protocolo, o rechazo del paciente, cuando se encuentre en posibilidad de decidir conscientemente.</li> </ul>

**Tipo de muestreo**

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico

### Calculo de la muestra.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p(1-p))}{d^2}$$

Dónde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$  = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio.

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Considerando que:

En promedio, la prevalencia de pacientes con mejoría de supresión ética basada en escala CIWA en forma de administración racional ajustada de acuerdo a síntomas es 61% y con uso continuo 39%, se calculó el siguiente tamaño de muestra.

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.62)^2}{(d)^2} \quad n = 1.49 = \boxed{37} \quad (0.20)^2 = 0.04$$

### Análisis estadístico

Para la descripción de los resultados se utilizarán medidas de resumen como media y desviación estándar.

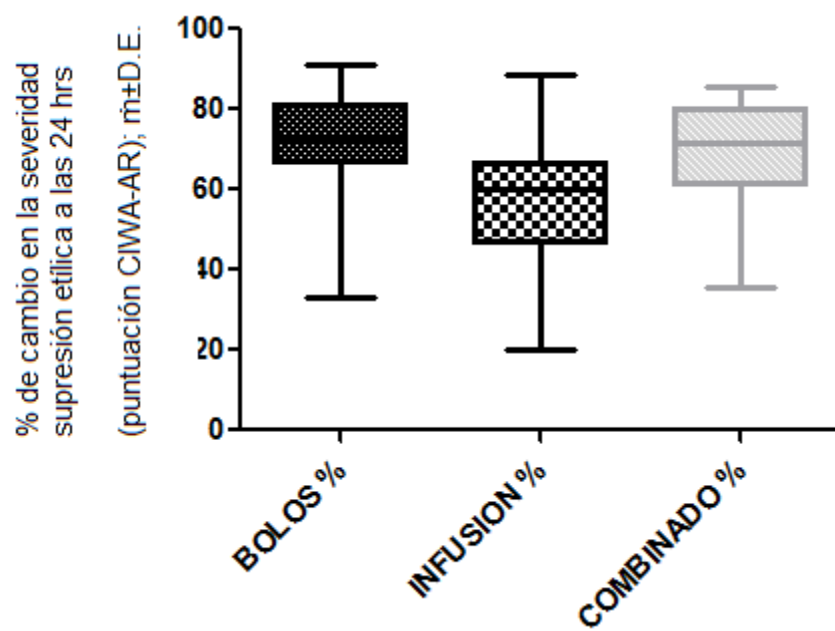
Para el análisis inferencial, se utilizó prueba de T de student, U de Mann-Whitney, kruskall wallis y  $\chi^2$ , de acuerdo a la naturaleza de las variables, para estimar las diferencias y asociaciones entre variables respectivamente. Se considerará una significancia estadística cuando  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyó a 96 pacientes entre 18 a 50 años de edad, quienes cumplieron con los criterios de selección. La población se asignó aleatoriamente a distintos grupos de tratamiento. Las características clínico-demográficas de la población de estudio se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características basales de la población de estudio				
VARIABLE	Benzodiazepina Bolo n=37	Benzodiazepina Infusión n=40	Benzodiazepina Bolo e Infusión n=19	p
Sexo; n (%)				
masculino	36	40	18	0.39
femenino	1	0	1	
Edad (años); $\bar{m} \pm D.E.$	41.6 $\pm$ 9.0	41.1 $\pm$ 12.8	40.7 $\pm$ 13.4	0.52
Tiempo consumo (meses); $\bar{m} \pm E.E.$	3.3 $\pm$ 0.59	2.7 $\pm$ 0.47	2.4 $\pm$ 0.79	0.69
Severidad Supresión etílica al ingreso (puntuación CIWA-AR); $\bar{m} \pm D.E.$	17.2 $\pm$ 6.9	15.2 $\pm$ 5.4	15.8 $\pm$ 5.6	0.34

*Resultados expresados como Media  $\pm$  desviación estándar; y media  $\pm$  error estándar. Se realizó U-Mann Whitney y  $\chi^2$ , de acuerdo a la naturaleza de cada variable*



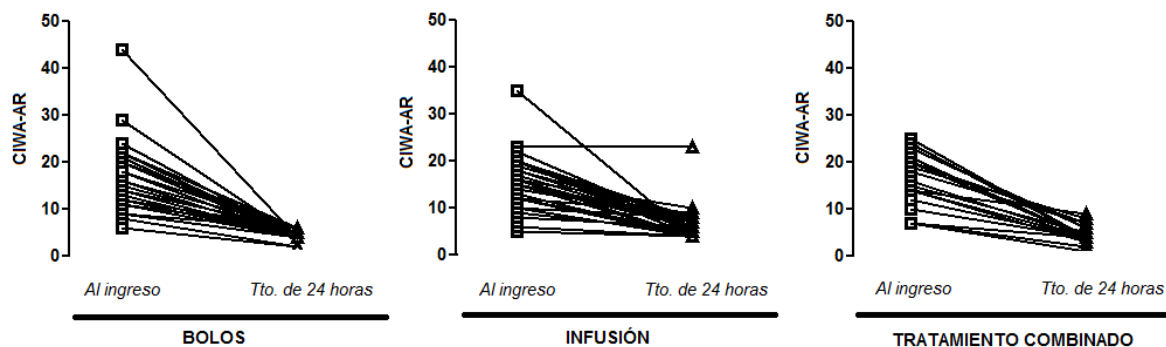
**Figura 1. Porcentaje de disminución de CIWA.**

Se aplicó las diferentes modalidades de tratamiento, y se encontró los siguientes resultados en las variables consideradas (cuadro 2).

<b>Cuadro 2. Diferencias entre las modalidades terapéuticas en el síndrome de supresión ética</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>Benzodiacepina Bolo n=37</b>	<b>Benzodiacepina Infusión n=40</b>	<b>Benzodiacepina Bolo e Infusión n=19</b>	<b>p</b>
Severidad Supresión ética a las 24 horas de tratamiento. (Puntuación CIWA-AR); $\bar{m}\pm D.E.$	$4.4 \pm 1.0$	$6.4 \pm 3.1$	$4.6 \pm 1.9$	$<0.001$
% de cambio en la severidad supresión ética a las 24 horas (Puntuación CIWA-AR); $\bar{m}\pm D.E.$	$70.7 \pm 12.4$	$54.2 \pm 18.4$	$69.1 \pm 13.4$	$<0.001$
Tiempo de tratamiento de la supresión ética (días); $\bar{m}\pm D.E.$	$4.5 \pm 1.9$	$4.9 \pm 2.4$	$5.0 \pm 2.3$	0.76
Tiempo estancia hospitalaria (días); $\bar{m}\pm D.E.$	$4.5 \pm 1.9$	$4.9 \pm 2.4$	$5.0 \pm 2.3$	0.76

*Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar*

*Se realizó Kruskal-Wallis, de acuerdo a la naturaleza de cada variable, con análisis Post-test de Turkey para evaluar el mayor cambio en las medias.*



## DISCUSIÓN

Hasta el 90% de los pacientes tratados por SAA en la UCI reciben infusión continua de BZD y 65% reciben bolos. Sin embargo se encontró mejor control de sedación en pacientes con infusión continua que con uso de bolos, incluso se recomienda que se cambie de bolos a infusión continua en caso de no tener un adecuado control (12). En la literatura se presentan efectos distintos con el uso de BZD en forma de bolos crecientes contra infusión continua; sin embargo, estas modalidades no se habían explorado en un solo estudio comparativo (4). En un estudio controlado el uso de bolos crecientes de BZD asociado a fenobarbital en casos de supresión etílica severa con delirium tremens disminuyó la incidencia de intubación y por lo tanto de días de estancia hospitalaria así como de complicaciones intrahospitalarias (6).

Las BZD son un fármaco ampliamente utilizado en el control del SAA. Actúan sobre mediadores GABA inhibidores, sustituyendo los efectos depresores del alcohol sobre el SNC y también inhibiendo la transmisión noradrenérgica en la abstinencia (11) (7) Sin embargo el uso de BZD se ha asociado con un riesgo incrementado de delirium en pacientes con UCI (12)

El control del SAA con bolos de BZD ha mostrado eficacia para evitar la intubación a largo plazo de los pacientes comparado contra la infusión intravenosa. Esto se ha observado al comparar loracepam bolos en contra de infusión continua, pero no se ha realizado estudio previo de diacepam bolos contra infusión continua.

En nuestro estudio encontramos que el manejo con bolos de diacepam es mejor para el control de la sintomatología del paciente comparado con infusión continua. Ambos parecen ser tratamientos seguros ya que no se encontraron complicaciones asociadas ni casos que

requirieran apoyo mecánico ventilatorio. También se encontró que ambos manejos son similares respecto al número de días de duración de supresión etílica y estancia hospitalaria

## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que el manejo con bolos de diazepam es superior que la infusión continua para el control de pacientes con supresión etílica utilizando como herramienta de control la escala CIWA, sin embargo los días de estancia hospitalaria no tuvieron variaciones ni tampoco se asoció a mayores complicaciones

## Referencias Bibliográficas

1. Esteban Dávila, Eduardo Dávila, Iván Jurczuk, Evangelina Melgar Protocolo de tratamiento del Síndrome de Abstinencia Alcohólica, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría, Año XVII, Vol. 14, N° 3, marzo de 2008, págs. 20 a 29.
2. DSM-IV-TR Trastornos relacionados con sustancias Criterios para el diagnóstico de F10.3 Abstinencia de alcohol (291.8)
3. Guía de práctica clínica para el manejo de abstinencia etílica en el adulto GPC México Secretaría de salud 2008
4. Dra. Mabel Valsecia Dr. Luis Malgor. Psicofarmacología Capítulo 2 Farmacología de las benzodiazepinas y de la transmisión gabaérgica
5. Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge' L. [Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome](#). Am Fam Physician. 2013 Nov 1; 88(9):589-95.
6. Jeffrey A. Gold, MD, Binaya Rimal, MD, Anna Nolan, MD Et all A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. Crit Care Med. 2007 March; 35(3): 724–730. doi:10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80.
7. Actualización Up-to-date Agosto 2014
8. Guía de práctica clínica para el manejo de abstinencia etílica en el adulto GPC México Secretaría de Salud 2012
9. Bjarne Elholm<sup>1</sup>, Klaus Larsen<sup>2</sup>, Nete Hornnes<sup>2</sup>, Finn Zierau<sup>1</sup> and Ulrik Becker Alcohol Withdrawal Syndrome: Symptom-Triggered versus Fixed-Schedule Treatment in an Outpatient Setting Vol. 46, No. 3, pp. 318–323, 2011 doi: 10.1093/alcalc/agr020 Advance Access Publication 17 March 2011 Janet Ric ks, DO, and William H. Replogle, PhD, Management of Alcohol Withdrawal Syndrome *FPIN's Clinical Inquiries American Family Volume 82, Number 4 August 15, 2010*
10. Janet Ric ks, DO, and William H. Replogle, Management of Alcohol Withdrawal syndrome. American family physician, volume 82, number 4 August 2010
11. Rafael Monte Secades, Ramón Rabuñal Rey. Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. Guías españolas 2011 2 Edición
12. Richard W Carlson, Nivedita N Kumar, Edna Wong Et all. Alcohol Withdrawal síndrome. Crit care clin 2012

13. Jose R Maldonado MD, Long H Nguyen MD E Merrit Schader Benzodiazepine loading versus symptom triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. Elsevier 2012
14. Herbert L Muncie, Yasmin yasinian, Linda Oge. American academy of family physicians 2013
15. Ronadl Debellis Brian Smith Susan choi Management of delirium tremens. Journal of intensive care medicine. 2005
16. Jean Bernard daeppen Pascal gache Ulrha Symptom triggered vs fixed schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal 2002
17. Anne M Holbrook MD Pharm, MS Rene crowher et all. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. CMAJ Canadian Medical Association 1998
18. Patrick G O connor Richar Schottenfield. Patients with alcohol problems. The New England Journal of Medicine. Febrero 1998
19. Jean Bernad dapenen. Pascal Gache MD Ulrcha Landry. Symptom triggered vs fixed schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal. American Medical Association 2002
20. Thomas R Kosten MD Patrick O Connor. Management of drug and alcohol withdrawal. The New England of Journal. 2003
21. Assessment and identification management of alcohol withdrawal syndrome in the acute care setting. International society of psychiatric mental heatl. Position paper october 2000
22. David Williams, Julia Lewis and Andrew A comparison of rating scales for the alcohol withdrawal syndrome. Alcohol and alcoholism Volume 36 2001
23. Karen M Stanley MS Celene M Amabile. Impact of an alcohol withdrawal síndrome practice guideline on surgical patient outcomes. Pharmacotherapy Volumen 23 Number 7 2003
24. Max bayard MD, Jonah Mcinture, MD, Keith Hill MD. Alcohol withdrawal syndrome. American family physician. March 2004
25. Richard D Blondell MD. Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. Febrary 1 2005 volumen 71 American family physian