

# Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, 2ª edición

*Clinical practice guideline:  
management of alcohol withdrawal syndrome, 2<sup>nd</sup> edition*

Rafael Monte Secades, Ramón Rabuñal Rey

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Lucus Augusti. Lugo. SERGAS

Según las encuestas, España es uno de los países del mundo donde más se consume alcohol. Dentro de las comunidades autónomas, Galicia supera la media estatal de consumo de alcohol, así como la proporción de bebedores habituales, especialmente en el grupo de edad entre 25 y 54 años<sup>1</sup>. Por ello, y teniendo en cuenta las graves consecuencias que se derivan de su abuso, tanto en la esfera física como conductual, la adicción al alcohol se ha situado como un problema de salud de atención preferente en los últimos Planes de Salud de nuestra Comunidad Autónoma<sup>1</sup>.

El síndrome de abstinencia alcohólica es un aspecto de los problemas derivados de la adicción al alcohol que ha recibido poca atención en nuestro medio. 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<sup>2</sup>. 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.

En nuestro país, en el medio hospitalario, se había utilizado clásicamente el clometiazol en perfusión intravenosa para el tratamiento de las formas graves. Su retirada del mercado en el año 2001, supuso un cambio significativo en la atención de estos pacientes. Los clínicos se vieron en la necesidad de utilizar otros fármacos sedantes a los que no estaban familiarizados, lo que aumentó la variabilidad y la confusión respecto a las medidas de tratamiento empleadas. Esta circunstancia y la necesidad derivada de la práctica diaria de estandarizar en lo posible el tratamiento de estos pacientes impulsó la realización de esta Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Hospitalario del Síndrome de Abstinencia Alcohólica en el año 2003, disponible en [www.meiga.info](http://www.meiga.info) cuyo objetivo era ofrecer unas recomendaciones que paliasen la falta de información y de homogeneidad sobre su manejo y que ahora se revisa y actualiza con el fin de integrar las nuevas evidencias publicadas al respecto en los últimos 7 años.

## Método

La síntesis de la evidencia de la Guía tiene 3 objetivos: apoyar las recomendaciones en la mejor evidencia científica posible, permitir a los usuarios obtener la información en la que se

basan las recomendaciones y posibilitar la evaluación de la calidad de la guía.

Se diseñó una estrategia de búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos: MEDLINE, de 1975 a 2010, Cochrane Library (versión año 2010), EBM reviews (database of abstracts of reviews of effectiveness) (versión año 2010) y National Guideline Clearinghouse (versión año 2010)

No se limitó la búsqueda bibliográfica a un grupo de fármacos, incluyendo todos aquellos sobre los que existía información relevante y efecto favorable sobre el tratamiento de la abstinencia alcohólica.

Los criterios de inclusión de los artículos para la búsqueda bibliográfica fueron: 1. ser un ensayo clínico controlado, metaanálisis o revisión sistemática; 2. revisión no sistemática o análisis de pacientes que incluyera información relevante a juicio de los autores de la guía; 3. haberse realizado en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica.

El término utilizado en la búsqueda fue "alcohol withdrawal". Se consideraron únicamente aquellos artículos que incluían abstract. Se completó la búsqueda mediante selección manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos cuando fue preciso. En total se identificaron 298 ensayos clínicos, 3 metaanálisis, 88 artículos de revisión ó de series de casos y 8 revisiones sistemáticas, descontando los registros repetidos en más de una base de datos. Después de leer el título y el abstract se entendió que cumplían los criterios de inclusión 80 ensayos clínicos, 64 artículos de revisión o series de casos, 3 metaanálisis y 8 revisiones sistemáticas, los cuales pasaron a la fase de solicitud. Para ello se utilizaron los recursos de la Biblioteca del Hospital Xeral de Lugo, y los de otras bibliotecas hospitalarias españolas cuando fue necesario.

Finalmente se incorporaron a la guía para su valoración un total de 91 artículos: 59 ensayos clínicos, 30 estudios de cohortes o series de casos, 20 artículos de revisión, 3 metaanálisis y 8 revisiones sistemáticas. Veintinueve artículos no se consiguieron finalmente por no estar disponibles en nuestra biblioteca o por falta de respuesta de la biblioteca de referencia; muchos de estos se encontraban analizados o mencionados en artículos de revisión y metaanálisis.

La información relevante de cada artículo fue recogida de forma que permitiera identificar la información bibliográfica de los artículos incluidos en la revisión, verificar el cumplimiento de

Correspondencia: [rafael.monte.secades@sergas.es](mailto:rafael.monte.secades@sergas.es)

Como citar este artículo: Monte Secades R, Rabuñal Rey R.

Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, 2ª edición. Galicia Clin 2011; 72 (2): 51-64

Recibido: 15/4/2011; Aceptado: 29/4/2011

los criterios de inclusión, recoger la información clínicamente relevante de cada artículo y evaluar la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los ensayos.

La calidad metodológica de los trabajos y el nivel de evidencia de las recomendaciones fueron valoradas mediante los criterios de Cook<sup>3</sup> y de Hadorn<sup>4</sup> (Tablas 1 y 2). Los criterios de Cook ya han sido empleados en el establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia científica en metaanálisis y revisiones sobre el tratamiento de la abstinencia alcohólica patrocinadas por la AASM (American Society of Addiction Medicine)<sup>5-7</sup>.

## Definición

El síndrome de abstinencia alcohólica es la expresión clínica de la interrupción brusca o disminución de la ingesta de alcohol en un paciente que ha desarrollado una dependencia física al mismo. Se manifiesta típicamente tras 6-24 horas de abstinencia, de forma involuntaria si ésta viene dada por enfermedades o lesiones, o voluntaria tras una abstinencia forzada en el curso de una desintoxicación programada, por ejemplo.

## Prevalencia

La abstinencia alcohólica es un problema frecuente en el medio hospitalario. En un estudio australiano, el 8% de una mues-

tra de 2038 pacientes hospitalizados en un hospital general presentaba riesgo de abstinencia alcohólica, y de estos un 8% desarrollaba síntomas de abstinencia durante el ingreso<sup>8</sup>. 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<sup>9</sup>. Las estimaciones sobre alcoholismo en pacientes hospitalarios de nuestro país se han situado entre el 5 y el 15%<sup>10,11</sup>. Más recientemente, se ha registrado una frecuencia de patrones de consumo perjudicial de alcohol en pacientes ingresados en unidades de Medicina Interna del 12%<sup>12</sup>. En Galicia se han descrito prevalencias para el síndrome de abstinencia alcohólica entre el 2,4% y el 4,8% sobre el número total de ingresos<sup>11,13</sup>, una mayor frecuencia en los meses estivales, tasas de incidencia por 10.000 habitantes variables entre 1,39 y 29,9, más elevadas en zonas rurales y una asociación entre el síndrome de abstinencia y un bajo nivel educativo<sup>14</sup>.

## Fisiopatología

El alcohol potencia la neurotransmisión inhibitoria mediante estímulo del receptor tipo A del GABA, lo cual contribuye a los efectos sedantes y ansiolíticos que se observan durante la intoxicación. Éste receptor se infrarregula durante el consumo crónico de alcohol, lo que disminuye su función y explica muchos de los síntomas de hiperexcitabilidad que aparecen tras la abstinencia<sup>15</sup>. La intoxicación prolongada también inhibe la función del receptor tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del neurotransmisor excitador glutamato, lo que favorece la alteración del función cognoscitiva y del aprendizaje observadas en la intoxicación. La abstinencia alcohólica invierte la inhibición del receptor NMDA favoreciendo también la aparición de síntomas y signos de hiperexcitabilidad<sup>16</sup>.

La supresión de la ingesta alcohólica también estimula la transmisión dopaminérgica, que podría ser responsable de las alucinaciones<sup>17</sup>, y la noradrenérgica, lo que contribuye a la hiperactividad simpática<sup>18</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La definición de síndrome de abstinencia alcohólica universalmente aceptada en la literatura es la aportada por el manual DSM-IV<sup>19</sup>. 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.

La mayoría de los trabajos diferencian entre síndrome de abstinencia alcohólica precoz y tardío, que habitualmente se correlacionan con los conceptos de menor y mayor en atención a la

Tabla1. Criterios de Cook: niveles de evidencia y recomendaciones

Niveles de evidencia*	
I	Ensayos clínicos aleatorizados con pocos falsos positivos y falsos negativos
II	Ensayos aleatorizados con muchos falsos positivos y/o falsos negativos
III	Comparaciones de cohortes coetáneas, no aleatorizados
IV	Comparaciones de cohortes históricas, no aleatorizados
V	Series de casos sin grupo de control
Grados de recomendación*	
A	Sustentada por estudios de nivel I
B	Sustentada por estudios de nivel II
C	Sustentada por estudios de nivel III, IV o V, incluyendo análisis secundarios de estudios de nivel I o II.

\*En el texto se referencia como grado A, B o C.

Tabla 2. Escala de Hadorn: evaluación de la evidencia científica para Guías de Práctica Clínica de artículos publicados

1.	Ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos, bien realizados que incluyan más de 100 pacientes
2.	Ensayos aleatorizados controlados bien realizados con menos de 100 pacientes
3.	Estudios de cohortes bien realizados
4.	Estudios de casos y controles bien realizados
5.	Estudios pobremente controlados o no controlados
6.	Evidencia conflictiva a favor de la recomendación
7.	Opinión de expertos

\*Los niveles 1, 2 y 3 se refieren a una buena calidad de evidencia (A); los niveles 4, 5 y 6 a calidad de la evidencia con sesgos potenciales (B); y el nivel 7 es la evidencia más sujeta a sesgos (C). En el texto se referencia como letra seguido de número; ej A3, B5, C

gravedad de los síntomas<sup>20</sup>, ya reconocibles en la descripción clásica de Victor y Adams<sup>21</sup>. Así, el síndrome precoz o menor de abstinencia hace referencia a los síntomas que se manifiestan en las primeras 24-48 horas después del cese de la ingesta alcohólica, con aparición progresiva de temblores, insomnio, ansiedad, náuseas, vómitos, sudoración, alucinaciones y crisis epilépticas. Las convulsiones aparecen en el 5-15% de los pacientes, típicamente entre las 6 y 48 horas de abstinencia, en número que no suele pasar de 1-3. El cuadro clínico puede evolucionar en un pequeño porcentaje de pacientes después de las primeras 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).

### Valoración de la gravedad de la abstinencia

Se han diseñado varias escalas clínicas para valorar la gravedad del síndrome de abstinencia alcohólica. La más conocida y evaluada en ensayos clínicos es la CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale –revised–)<sup>22</sup>, que se ha mostrado eficaz en determinar qué pacientes precisan tratamiento farmacológico activo. Éste instrumento clasifica por grados diversos síntomas en una escala de puntos (fig 1), y debe aplicarse sólo después de establecer el diagnóstico de abstinencia al alcohol. Se formula un plan de tratamiento con base en la puntuación total obtenida en aplicaciones repetidas durante el periodo sintomático. Se considera abstinencia leve cuando la puntuación es menor de 15, moderada si está entre 16 y 20 y grave si es superior a 20<sup>23</sup>.

La mayoría de los estudios que avalan su utilización se han realizado en Unidades de desintoxicación alcohólica, en Unidades de Psiquiatría y en general en pacientes con formas leves-moderadas de síndrome de abstinencia. En estas situaciones ha demostrado ser una herramienta, fiable, reproducible y válida<sup>5,22,24</sup>. En cambio existen menos trabajos que hayan valorado específicamente su utilización en pacientes con enfermedad aguda concomitante, convulsiones ó delirium tremens, por lo que se ha cuestionado su utilización en estos casos<sup>25</sup>. No obstante, existen evidencias científicas que juegan a su favor también en estos supuestos. En un estudio prospectivo la escala CIWA-Ar demostró su utilidad en pacientes ingresados en plantas médicas generales, identificando aquellos que desarrollan síndrome menor de abstinencia y precisan sedación para evitar complicaciones mayores<sup>26</sup> (Hadorn A3). Por otra parte, en un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado, determinó con éxito la necesidad de tratamiento sedante en pacientes con formas moderadas-severas de abstinencia (CIWA-Ar 19,3±7,9)<sup>27</sup> (Hadorn A2). En ambos estudios las puntuaciones más altas se asociaron a un mayor riesgo de presentar convulsiones y delirium. Más recientemente, la escala se ha mostrado eficaz en la valoración de pacientes ingresados con síndrome de abstinencia alcohólica en unidades de medicina general con comorbilidad médica asociada, si bien el porcentaje de enfermos con abstinencia complicada fue bajo<sup>28</sup> (Hadorn A2). Existen pocos datos sobre su validez en pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos, aunque en 2 estudios valoró

adecuadamente la necesidad de tratamiento en pacientes con abstinencia alcohólica ingresados en este escenario<sup>29,30</sup> (Hadorn A2). Sin embargo, el umbral empleado (CIWA-Ar > 20) en estos trabajos para la indicación de tratamiento fue superior al de otros estudios, por lo que aún no está bien definida su utilización en este contexto<sup>31</sup>.

Se ha señalado que el aprendizaje y entrenamiento en su utilización por parte de personal sanitario cualificado no es complicado<sup>32</sup>. Por otra parte, el hecho de que su ventaja resida en la posibilidad de dirigir el tratamiento según la gravedad de los síntomas obliga a usar la escala CIWA-Ar varias veces al día, incluso cada hora en pacientes con abstinencia moderada-severa. Esto puede restringir su aplicación a la práctica clínica diaria en plantas de hospitalización con poco personal.

En resumen, podemos concluir que la escala CIWA-Ar es un instrumento de medida de gravedad de los síntomas de la abstinencia alcohólica fiable, válido y reproducible en pacientes con formas moderadas y moderadas-severas de abstinencia (Recomendación grado A), y puede ser aplicada en plantas de hospitalización general (Recomendación grado C). Su utilidad no ha sido contrastada en pacientes con delirium tremens.

### Tratamiento farmacológico

Existe evidencia científica de que el tratamiento farmacológico de la abstinencia al alcohol permite corregir los síntomas de abstinencia y prevenir el desarrollo de convulsiones y delirium. A continuación se analiza la información recogida en la literatura sobre los diferentes fármacos empleados en su manejo. Es reseñable, como se comentará posteriormente, que la gran mayoría de los trabajos estudian el empleo de estos medicamentos en pacientes con formas de gravedad de abstinencia moderadas, con diseños enfocados a Unidades especiales de Alcoholismo o Desintoxicación, en ambientes programados de deshabitación. Pocos trabajos analizan de forma fiable el tratamiento de pacientes en plantas médicas de hospitalización general, con comorbilidad asociada o en Unidades de Cuidados Intensivos y existen escasos ensayos clínicos específicamente diseñados para analizar el tratamiento del delirium tremens.

### Benzodiazepinas

Son los fármacos más estudiados en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica y sobre los que hay más evidencias de calidad respecto a su eficacia. Las benzodiazepinas actúan sobre mediadores GABA inhibidores, sustituyendo los efectos depresores del alcohol sobre el SNC y también inhibiendo la transmisión noradrenérgica en la abstinencia<sup>33</sup>.

Los objetivos generales del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica son disminuir y controlar los síntomas y signos de la abstinencia, prevenir las crisis epilépticas y evitar la progresión a delirium tremens. Las benzodiazepinas han demostrado su eficacia en el tratamiento de todos ellos.

En un metanálisis publicado en 1977 (Hadorn A2) se mostraron que son más eficaces que el placebo en disminuir los síntomas de abstinencia. También se asociaron a una disminución significativa del riesgo de sufrir crisis epilépticas (reducción de riesgo de 7,7 crisis/100 pacientes tratados; p=0,003) y en prevenir el desarrollo de delirium (reducción de riesgo 4,9 casos/100

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>Temblor</b> <b>Brazos extendidos y dedos separados</b></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

pacientes tratados;  $p=0,04$ )<sup>5</sup>. Otro metaanálisis posterior, que incluyó un nuevo estudio (Hadorn A2), también concluye la superioridad de las benzodiazepinas respecto a placebo en aminorar los síntomas de abstinencia (odds ratio 3,28, IC 95% 1,3-8,2)<sup>34</sup>, conclusión similar a la de otro ensayo clínico que comparó benzodiazepinas con clonidina y placebo (Hadorn A2)<sup>35</sup>. Estos hallazgos han sido confirmados en 2 revisiones sistemáticas más recientes<sup>36,37</sup> (Hadorn A1).

Si bien parece claro que las benzodiazepinas son superiores a placebo en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, la metodología de muchos de estos ensayos clínicos ha sido criticada, debido a que no se controlan los abandonos y retiradas, el tamaño muestral es pequeño, no se especifican los criterios de inclusión y exclusión, no se tienen en cuenta los efectos

secundarios y en ocasiones no se especifican los objetivos finales de tratamiento<sup>20,38</sup>.

No existen datos concluyentes respecto a la superioridad de un tipo de benzodiazepina sobre otro. No obstante, se ha apreciado una disminución en el riesgo de presentar crisis epilépticas en los pacientes tratados con benzodiazepinas de larga duración de acción, como diazepam o clordiazepóxido, comparado con las de vida media corta (alprazolam, loracepam)<sup>25</sup>. No se encontraron diferencias significativas entre ellas respecto a la reducción de los síntomas y signos de abstinencia. Sin embargo, en uno de los ensayos incluidos en este metaanálisis, se señala que los pacientes tratados con benzodiazepinas de vida media larga presentaron un mejor control de síntomas, con menos altibajos en su evolución<sup>39</sup> (Hadorn A2). Ésta misma conclu-

sión se sugiere en otro estudio que comparó clordiacepoxido, diazepam y lorazepam en una serie prospectiva<sup>40</sup> (Hadorn A3). Sin embargo, una revisión sistemática posterior señala que no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los diferentes estudios que han comparado benzodiazepinas entre sí<sup>37</sup>. No obstante, se recomienda el empleo de las benzodiazepinas de vida media larga como primera opción en el tratamiento de la abstinencia alcohólica<sup>38</sup>, también en el delirium tremens<sup>7</sup>.

Se ha sugerido por otra parte que el uso de benzodiazepinas de inicio rápido de acción como diazepam, alprazolam y lorazepam, puede comportar un mayor riesgo de adicción, comparado con aquellas con inicio de acción más lento como clordiacepóxido<sup>5</sup>. Sin embargo los estudios que sostienen esta idea no han sido diseñados específicamente en pacientes con abstinencia alcohólica, y en todo caso esas conclusiones podrían tener repercusión más bien en pacientes en tratamiento ambulatorio. El diseño de los estudios reseñados impide sacar conclusiones sobre varios subgrupos de pacientes que han sido habitualmente excluidos en su diseño: mayores de 60 años, crisis o status epiléptico, enfermedad hepática significativa, comorbilidad asociada y delirium tremens o necesidad de tratamiento endovenoso<sup>5,34</sup>. Los apartados de epilepsia, edad y enfermedad hepática serán analizados más adelante en esta guía. Respecto a los pacientes con delirium tremens, existe poca información procedente de ensayos clínicos controlados. En el trabajo clásico de Thompson et al, el diazepam resultó más eficaz en el control de síntomas de delirium tremens y con menos efectos secundarios que el paraldehído, que era uno de los tratamientos utilizados en el año 1975<sup>41</sup> (Hadorn A2). Este artículo, que incluyó sólo 34 pacientes, ha servido de base para el establecimiento de protocolos posteriores de tratamiento y como guía general de tratamiento del delirium tremens<sup>20,25</sup>. Más recientemente, la combinación de flunitracepam y clonidina fue superior a flunitracepam/haloperidol y clometiazol/haloperidol en un ensayo controlado, ciego y aleatorizado en pacientes en UCI con abstinencia alcohólica severa<sup>29</sup> (Hadorn A1). En otro estudio, con una muestra de 41 pacientes, el cloracepato intravenoso fue similar en eficacia al clometiazol intravenoso en el tratamiento del delirium tremens<sup>42</sup> (Hadorn A3). Otras citas que analizan la eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento del delirium tremens provienen de estudios retrospectivos<sup>43</sup>, revisiones de expertos<sup>44,45</sup> y revisiones de la literatura<sup>25</sup>. Posteriormente, el metaanálisis de Mayo-Smith del año 2004 sobre el manejo del delirium tremens, concluyó que el empleo de fármacos sedantes-hipnóticos era superior a los neurolépticos en la reducción de mortalidad y que las benzodiazepinas son los fármacos de elección en el tratamiento de estos enfermos<sup>7</sup> (Hadorn A2). Sin embargo, el hecho de que algunos fármacos como el flunitracepam o el clometiazol no se hayan comercializado en Estados Unidos, puede haber influido en sus conclusiones.

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)<sup>43,46,47</sup>, no existe evidencia de que esta pauta sea superior a la clásica en términos de efectividad clínica, ni por supuesto de coste<sup>5,7,40</sup>.

Se han descrito varios regímenes de tratamiento con benzodiazepinas para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica:

**Programa fijo:** la mayoría de los trabajos emplean esta pauta, en la que las benzodiazepinas se administran con un intervalo posológico fijo durante 4-7 días. Posteriormente la dosis se reduce un 25% diario según control de síntomas<sup>48</sup>. Los pacientes deben vigilarse y recibir medicación adicional cuando lo requiera la situación clínica. Su principal inconveniente es el riesgo de sedación excesiva y la prolongación consiguiente de la estancia.

**Programa con dosis de carga:** descrito por Sellers et al en 1983 originalmente para su uso con diazepam<sup>27</sup> (Hadorn A2), también se ha propuesto con clordiacepóxido<sup>49</sup>. Consiste en la administración de dosis altas de benzodiazepinas al inicio de la abstinencia a intervalos frecuentes hasta que se controlen los síntomas o aparezca sedación excesiva, previa valoración clínica del paciente antes de cada dosis<sup>33</sup>. Diseñado para su utilización con benzodiazepinas de vida media larga, se basa en la idea de que su acción prolongada permite un efecto de disminución progresiva del efecto con el paso del tiempo. Este régimen acorta el periodo de tratamiento comparado con el programa fijo<sup>25</sup>, y ha demostrado su eficacia en el tratamiento del delirium tremens<sup>50</sup> (Hadorn A2).

**Programa basado en los síntomas:** descrito por Saitz et al en 1994 con clordiacepóxido<sup>32</sup> (Hadorn A1), posteriormente también se ha estudiado prospectivamente con oxacepam<sup>51</sup> (Hadorn A1). Se administran benzodiazepinas siguiendo un esquema de tratamiento según la puntuación obtenida en la escala de síntomas CIWA-Ar, de forma horaria mientras sea >8. En ambos estudios esta pauta fue superior al programa fijo en cuanto a que disminuyó tanto la dosis total utilizada de fármaco como la duración y el coste del tratamiento. Sin embargo no existieron diferencias entre los dos regímenes en términos de morbilidad, complicaciones o mortalidad. Los autores recomiendan su uso en los casos en que exista personal de enfermería entrenado en la utilización de la escala CIWA-Ar. Dado que no se incluyeron pacientes con edad superior a 60 años, comorbilidad médica asociada, delirium tremens ni convulsiones, no puede recomendarse su uso en esas situaciones. No obstante, un estudio de cohortes retrospectivo reciente, sugiere que esta pauta también sería útil en pacientes con comorbilidad asociada y que podría prevenir el desarrollo de delirium tremens<sup>52</sup> (Hadorn B5).

Llama la atención la escasez de ensayos clínicos existentes en la literatura que comparen el uso de las benzodiazepinas con otros fármacos en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. La heterogeneidad en el diseño y en los resultados de los diferentes trabajos, todos ellos con tamaños muestrales pequeños, dificulta el análisis combinado de los resultados. A pesar de ello, ningún fármaco ha demostrado una superioridad clara frente a las benzodiazepinas en términos de eficacia en el control de síntomas, prevención de complicaciones de la abstinencia o abandono de tratamiento por toxicidad<sup>34</sup>. En un metaanálisis, las fenotiazinas fueron menos efectivas que las benzodiazepinas en la prevención del delirium tremens (+6,6 casos/100 pacientes tratados; IC 95% 2,4-10,8; p=0,02), así como en la prevención de crisis epilépticas (+12,4 crisis/100 pacientes tratados; IC 95% 6,2-16,6; p>0,001)<sup>25</sup>. Más recién-

temente, una revisión sistemática señaló que las benzodiacepinas son similares en eficacia a otros fármacos en el control de las crisis epilépticas (RR 1,02; IC 95% 0,92-1,12), incluidos los anticonvulsivos (RR 1,00; IC 95% 0,87-1,16), así como en el control de los síntomas en los estudios que emplearon la escala CIWA-Ar<sup>36</sup> (Hadorn A1). En la tabla 3 se muestran los resultados de otros ensayos clínicos comparativos recogidos en la estrategia de búsqueda<sup>42, 52-62</sup>.

Existen evidencias científicas por tanto a favor del uso de benzodiacepinas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, tanto en sus formas menores como en el delirium tremens. Los compuestos sobre los que hay más información son diacepam y clordiacepóxido, y en menor medida loracepam, oxacepam, midazolam y flunitracepam. La disponibilidad de estos fármacos es diferente según los países (ej, loracepam parenteral no disponible en España) y “las costumbres” de sus clínicos (Ej, clordiacepóxido no utilizado en España). Por tanto y teniendo en cuenta que, como se ha comentado anteriormente, ninguna benzodiacepina 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<sup>63,64</sup> (tabla 4). Es importante tener en cuenta que no existen estudios que avalen específicamente estas equivalencias de dosis en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica. Las dosis y pautas utilizadas en los ensayos clínicos según los diferentes programas de tratamiento se analizan en la tabla 5<sup>25,27,32,33,41,48,51,57,58,63,65</sup>.

En resumen, podemos establecer las siguientes recomendaciones para la práctica clínica respecto a la utilización de las benzodiacepinas en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en régimen hospitalario:

1. Existe evidencia de que las benzodiacepinas son eficaces en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica

(Recomendación grado A). Son los fármacos sobre los que existe más información procedente de ensayos clínicos.

2. Ningún fármaco ha demostrado superioridad respecto a las benzodiacepinas en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (Recomendación grado B).
3. Pautadas de forma precoz previenen el desarrollo de crisis epilépticas y de delirium tremens (Recomendación grado A).
4. Dentro de las benzodiacepinas, todas parecen controlar de forma similar los síntomas y los signos de la abstinencia (Recomendación grado A).
5. Las benzodiacepinas de acción prolongada previenen mejor la aparición de crisis epilépticas y proporcionan un curso clínico de abstinencia sin altibajos (Recomendación grado B).
6. La escala CIWA-Ar es el mejor método para valorar la gravedad de los síntomas de la abstinencia y la necesidad de medicación sedante (Recomendación grado A). Puede utilizarse en pacientes con comorbilidad médica asociada y en enfermos con delirium tremens (Recomendación grado C).
7. El programa de tratamiento según síntomas basado en la escala CIWA-Ar disminuye la necesidad de medicación sedante y la duración del tratamiento (Recomendación grado A). No influye en las complicaciones ni en la mortalidad. La escala CIWA-Ar debe ser aplicada por personal sanitario entrenado en su uso; en los casos en que esto no sea posible la opción más razonable es el programa de tratamiento fijo con dosis adicionales en función de la clínica.
8. No hay evidencias que avalen el uso de perfusiones intravenosas de benzodiacepinas en vez del tratamiento clásico con bolus (Recomendación grado C).
9. Las benzodiacepinas son el fármaco de elección en el tratamiento del delirium tremens (Recomendación grado C).

Tabla 3. Ensayos clínicos comparativos de benzodiacepinas con otros fármacos en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica.

Referencia bibliográfica	Hadorn	Comparación	Nº pacientes	CIWA >20	Medicación ev	Comorbilidad asociada	Control síntomas
42	A3	Cloracepato vs Clometiazol	41	si	si	no	Similar
52	A2	Clordiacepóxido vs Clometiazol	40	no	no	no	Similar
53	A2	Clordiacepóxido vs Clometiazol vs Bromocriptina vs Placebo	71	si	no	si	Clordiacepóxido igual a clometiazol Bromocriptina ineficaz
54	A2	Clordiacepóxido vs Clonidina	61	no	no	no	Igual TA y Fc menor con clonidina
55	A2	Oxacepam vs Carbamacepina	66	si	no	no	Similar
56	A2	Oxacepam vs Carbamacepina	60	no	no	no	Similar
57	A2	Diacepam vs GHB	60	no	no	no	Similar. GHB más rápido control de ansiedad
58	A2	Clordiacepóxido vs Tiaprida	50	no	no	no	Similar
59	A2	Loracepam vs Gabapentina	100	no	no	no	Similar
60	B5	Oxacepam vs clometiazol	498	si	no	no	Similar. Oxacepam más rápido control de síntomas
61	A2	Diacepam vs Baclofen	37	no	no	no	Similar
62	A3	Clonacepam vs Clometiazol	74	no	no	no	Similar

## Clometiazol

El clometiazol es un derivado de la tiamina que presenta propiedades sedantes, tranquilizantes y anticomiciales, mediadas a través de receptores GABA en el cerebro. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza niveles efectivos en plasma rápidamente. Es metabolizado en el hígado, lo que incrementa su biodisponibilidad en pacientes con insuficiencia hepática<sup>66</sup>.

El clometiazol se ha utilizado en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica principalmente en Europa. La información disponible sobre su eficacia procedente de ensayos clínicos es limitada, lo que sin duda está condicionado por no haber sido aprobado por la FDA para su uso en USA.

Existen evidencias de que es superior al placebo en el control de los síntomas de la abstinencia alcohólica<sup>55,67</sup> (Hadorn A2). En 2 series retrospectivas observacionales, el porcentaje de pacientes que desarrollaron delirium tremens fue inferior en aquellos que recibieron clometiazol frente a los que recibieron benzodiacepinas, carbamacepina o neurolépticos<sup>68,69</sup> (Hadorn B5). Ésta observación ha sido refrendada en un único ensayo clínico prospectivo en el que el clometiazol fue más eficaz que el clordiazepóxido en la prevención del delirium tremens<sup>70</sup> (Hadorn A2). No existen datos sobre su eficacia en la prevención de crisis comiciales en pacientes con abstinencia alcohólica.

De forma similar a lo que ocurre con las benzodiacepinas, existen pocos estudios prospectivos que hayan valorado su eficacia en el delirium tremens. En un ensayo clínico fue similar al cloracepato intravenoso en términos de eficacia y efectos secundarios<sup>42</sup> (Hadorn A3). En otro trabajo, el clometiazol combinado con haloperidol no presentó diferencias respecto a flunitracepam más clonidina ó haloperidol en el control de síntomas de abstinencia en pacientes en UCI con abstinencia severa y comorbilidad asociada<sup>29</sup> (Hadorn A1).

En los estudios prospectivos en los que se ha comparado con otros fármacos, ha demostrado una eficacia similar en el control de los síntomas en pacientes con síndrome menor de abstinencia, con respecto a clordiazepóxido<sup>54,70</sup> (Hadorn A2), carbamacepina<sup>71</sup> (Hadorn A2) y tiaprizal<sup>72</sup> (Hadorn A2).

El efecto secundario más importante asociado a su uso es la depresión respiratoria, especialmente si se utiliza por vía intravenosa, y en combinación con otros sedantes<sup>66</sup>. Por otra parte favorece el aumento de las secreciones pulmonares y la aparición de infecciones respiratorias<sup>73</sup>, especialmente neumonías en pacientes intubados<sup>24</sup>. Sin embargo se ha señalado que su uso, bajo supervisión médica estricta y en los casos en que esté clínicamente indicado, es seguro<sup>66,73</sup> (Hadorn C). No se recomienda su uso en régimen ambulatorio debido al alto potencial adictivo que presenta en tratamientos prolongados; por este motivo no debe utilizarse en pautas superiores a 10 días<sup>66</sup>.

El clometiazol está disponible en cápsulas de 192 mg y como mezcla para infusión intravenosa con 8 mg/ml. Esta última preparación se ha retirado del mercado español en el año 2001. En la tabla 6 se muestran los regímenes propuestos de tratamiento con clometiazol<sup>66,67,71</sup>.

En resumen, de lo expuesto se extraen las siguientes recomendaciones respecto al uso del clometiazol en el síndrome de abstinencia alcohólica:

Tabla 4. Benzodiacepinas. Características farmacocinéticas y equivalencias de dosis

	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

1. Es superior a placebo y similar a benzodiacepinas en el control de los síntomas leves-moderados de abstinencia (Recomendación grado A).
2. Es posible que prevenga el desarrollo de delirium tremens (Recomendación grado C)
3. No se ha demostrado que prevenga las crisis comiciales (Recomendación grado C).
4. Constituye una opción de tratamiento en el delirium tremens (Recomendación grado C)

## Neurolépticos

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 benzodiacepinas en la prevención de delirium tremens y de crisis comiciales. Por ello y teniendo en cuenta que descienden el umbral epileptógeno, se desaconseja su uso en monoterapia en la abstinencia alcohólica<sup>5</sup>. No obstante, combinados con benzodiacepinas o clometiazol han demostrado su utilidad en el control de los síntomas de abstinencia<sup>29</sup> (Hadorn A1). Por ello se recomienda su utilización únicamente en pacientes con agitación marcada o alucinaciones, como adyuvantes a las benzodiacepinas<sup>5,7,25</sup> (Recomendación grado C).

La tiaprida es un neuroléptico atípico con propiedades ansiolíticas que no desciende el umbral epileptógeno. Varios estudios comparativos aleatorizados y doble ciego han analizado su eficacia en la abstinencia alcohólica. Si bien existen diferencias de

Tabla 5. Pautas de tratamiento para el síndrome de abstinencia alcohólica<sup>25,27,32,33,41,48,51,57,58,63,65</sup>

<b>Programa fijo (vo)</b>		
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
Diacepam	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
<b>Programa con dosis de carga (vo)</b>		
Diacepam	20 mg/2h mientras el paciente está sintomático	Continuar hasta la resolución No administrar si el paciente está sedado Media 8 dosis
<b>Programa según síntomas (vo)</b>		
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
<b>Delirium tremens</b>		
Diacepam	10 mg ev	Continuar con 5 mg ev cada 5 minutos hasta que el paciente se encuentre "tranquilo pero despierto"

diseño entre ellos que dificulta el análisis conjunto de los resultados, la tiaprida controló los síntomas menores de abstinencia de forma similar a clordiazepóxido<sup>58</sup> (Hadorn A2), clometiazol<sup>72</sup> (Hadorn A2), carbamacepina<sup>74</sup> (Hadorn A2), pregabalina y lorazepam<sup>75</sup> (Hadorn A2). Ninguno de los pacientes en los ensayos clínicos reseñados desarrolló delirium, pero el tamaño reducido de las series, 36-46 pacientes, impide sacar conclusiones claras en este sentido. La tiaprida no tiene actividad anticomitial y no tuvo efecto en la prevención de crisis epilépticas. Las dosis utilizadas oscilaron entre 200-800 mg/d vía oral durante 5-7 días. No se ha definido la dosis adecuada en el delirium en ensayos clínicos, pero se recomiendan 400-1200 mg/d administrados cada 4-6 horas, máximo 1800 mg/d. Dado que no tiene efecto en las crisis comiciales y no está claro que prevenga el delirium tremens, tiene una utilidad limitada en el tratamiento de la abstinencia alcohólica en el medio hospitalario, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar esas complicaciones, por lo que debe considerarse como alternativa al tratamiento convencional solo en casos seleccionados, o como adyuvante en el control de agitación moderada<sup>76</sup> (Recomendación grado C).

## Betabloqueantes

Durante la abstinencia alcohólica existe un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y de los niveles plasmáticos de norepinefrina<sup>18</sup>. 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<sup>77</sup> (Hadorn A1). Otro estudio de parecidas características, en régimen extrahospitalario y realizado por el mismo equipo investigador, obtuvo resultados similares<sup>78</sup> (Hadorn A1). Ambos estudios se llevaron a cabo en unidades especiales de desintoxicación alcohólica, en pacientes con abstinencia leve-moderada, sin comorbilidad médica y excluyeron pacientes con delirium tremens y crisis comiciales, por lo que sus conclusiones serían aplicables con esas limitaciones. Ninguno demostró que el atenolol reduzca la incidencia de crisis epilépticas o de delirium tremens. En otro ensayo clínico el propranolol no mejoró los resultados del diacepam en un grupo de pacientes en los que se realizó una desintoxicación alcohólica programada<sup>79</sup> (Hadorn A2). El propio propranolol puede producir síndrome confusional, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con delirium<sup>5,7</sup>.

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).

## Carbamacepina

La carbamacepina es un fármaco anticomitial 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<sup>5,25</sup>. Ha demostrado ser superior a placebo<sup>80,81</sup> (Hadorn A2) similar a oxacepam<sup>57,58</sup> (Hadorn A2), loracepam<sup>82</sup> (Hadorn A1), tiapride<sup>74</sup> (Hadorn A2) o clometiazol<sup>71</sup> (Hadorn A2) y eficaz en combinación con tiapride<sup>83</sup> (Hadorn B6) 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 comiciales o delirium tremens en los ensayos en los que se ha comparado con benzodiazepinas<sup>81</sup> (Hadorn A2), si bien está bien documentada su actividad como fármaco anticomicial.

Por tanto podemos concluir que la carbamacepina 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.

### Ácido valproico

El ácido valproico actúa como estimulador del sistema GABA. Como con la carbamacepina, su actividad anticomicial, sus propiedades anti-kindling y su bajo potencial de dependencia, han llevado a evaluar su utilidad como posible alternativa a las benzodiazepinas 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 benzodiazepinas (loracepam y oxacepam) comparado con placebo<sup>84,85</sup> (Hadorn B5 y A2). 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<sup>86</sup> (Hadorn A2). 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.

### Ácido gammahidroxibutírico (GHB)

El ácido gammahidroxibutírico es un ácido graso de cadena corta, metabolito del ácido gamma-aminobutírico (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<sup>87</sup>, además de como droga de abuso<sup>88</sup>. 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 benzodiazepinas. 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<sup>87</sup> (Hadorn A2). 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)<sup>59,89</sup> (Hadorn A2), aunque se ha cuestionado su efectividad en el control de las alucinaciones<sup>90</sup> (Hadorn A2) así como el hecho de que no existen suficientes evidencias a favor de su uso en comparación con estos fármacos<sup>91</sup>. 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<sup>92</sup> (Hadorn C). 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<sup>93</sup> (Hadorn A2). No se ha evaluado su eficacia en pacientes con crisis comiciales o delirium tremens, por lo que no debe ser utilizado en estos pacientes. No se ha comercializado en nuestro país.

### 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

Tabla 6. Pautas de tratamiento con clometiazol<sup>66,67,71</sup>

<b>Oral</b>	
Inicial	2-4 cáps
Primeras 24 horas	9-12 cáps en 3-4 dosis
Días 2 y 3	6-8 cáps en 3-4 dosis
Días 4 y 5	4-6 cáps en 2-3 dosis
Días 6-7	Descenso gradual
<b>Intravenoso</b>	
Inicial	3-7,5 ml/h, hasta sueño ligero
Mantenimiento	0,5-1 ml/h, según respuesta
Sedación urgente si precisa	40-100 ml en 3-5 min
Paso a oral si es posible en 2-3 días	

rápida recuperación del efecto sedante y en la posibilidad de un destete precoz<sup>94</sup>. Por otra parte, se ha descrito que tiene propiedades anticomiciales<sup>95</sup>. 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<sup>94,96,97</sup> (Hadorn B6). 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 (Recomendación Grado C).

## Alcohol etílico

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<sup>98-100</sup> (Hadorn B5 y 6). En el único estudio con grupo control realizado, el alcohol no previno el desarrollo de crisis ni delirium tremens<sup>101</sup>. 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<sup>102,103</sup>. 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<sup>104</sup> (Hadorn A2). 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 (Recomendación grado C).

## Otros fármacos

La clonidina es un alfa2-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 carbamacepina y neuroléptico<sup>105</sup> (Hadorn A2), clordiazepóxido<sup>56</sup> (Hadorn A2) y clometiazol<sup>106</sup> (Hadorn A2). Al igual que los betabloqueantes, no presenta actividad anticomial y no se ha demostrado que prevenga las crisis epilépticas o el delirium tremens.

El uso de los barbitúricos, extendido en USA, ha decaído progresivamente en los últimos años debido principalmente a que

presentan un margen tóxico-terapéutico estrecho, en desventaja respecto a las benzodiazepinas. 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<sup>107</sup>. 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 benzodiazepinas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica en la población general<sup>5</sup> y en pacientes embarazadas<sup>25</sup>.

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<sup>108,109</sup>, hallazgo que no ha sido corroborado en otros trabajos<sup>110,111</sup>. En cualquier caso se trata de series no controladas (47 pacientes en total) (Hadorn B5), 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.

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<sup>112</sup>, solo un ensayo clínico bien diseñado, con 37 casos, aporta evidencias en su favor en la abstinencia no complicada en comparación con diazepam<sup>61</sup> (Hadorn A2).

La gabapentina es un anticomial de estructura química similar al GABA. Varios estudios no controlados sugieren que podría ser una opción de tratamiento en casos de abstinencia leve-moderada<sup>113-115</sup> (Hadorn B5). 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<sup>116</sup> (Hadorn A2). 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<sup>117</sup> (Hadorn A2).

Recientemente se han publicado datos de ensayos clínicos controlados, en el entorno de los 100 casos, analizando la eficacia de otros anticomiciales en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica leve-moderado, en el contexto de unidades de desintoxicación programada, con resultados alentadores para la pregabalina<sup>118</sup> (Hadorn A2) o la zonisamida<sup>119</sup> (Hadorn A2) y desfavorables para el levetiracetam<sup>120</sup> (Hadorn A1) o la oxcarbacepina<sup>81, 121</sup> (Hadorn A2).

Existen, finalmente, datos preliminares recientes y por el momento anecdóticos, sobre la posibilidad de usar el óxido nítrico<sup>122</sup> o la acupuntura<sup>123-125</sup> como adyuvantes a la terapia convencional del síndrome de abstinencia alcohólica de intensidad leve.

## Tiamina y magnesio

No se ha demostrado que la tiamina<sup>9</sup> o el magnesio<sup>126</sup> 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<sup>7,127</sup> (Hadorn C) (Recomendación grado C).

Es frecuente que estos pacientes presenten déficit de magnesio, la cuál 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 (1 gr iv/6-12 h ó 250-500 mg vo/6h, durante 48 horas) en aquellos casos en que se compruebe hipomagnesemia<sup>20,128</sup> a (Hadorn C) (Recomendación grado C).

### Tratamiento de las crisis comiciales

El 10-25% de los pacientes alcohólicos con abstinencia presentan crisis epilépticas generalizadas en las primeras 48 horas del cuadro. Las benzodiacepinas, y posiblemente la carbamacepina, los barbitúricos y el ácido valproico, previenen su aparición, además de constituir un tratamiento potencial de las mismas. El empleo de fenitoína en la profilaxis o en el tratamiento de las crisis comiciales asociadas a la abstinencia alcohólica es controvertido. Varios estudios habían arrojado resultados contradictorios<sup>20</sup>, determinados por diferencias en la selección de pacientes y el diseño, y por utilizar en las pautas de tratamiento fármacos con actividad anticomial añadidos a la fenitoína. Posteriormente, un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego no demostró efecto preventivo en la aparición de crisis cuando la fenitoína se administró rutinariamente después de la primera crisis epiléptica en el curso de la abstinencia alcohólica<sup>129</sup> (Hadorn A2). Más recientemente una guía de práctica clínica de la American Society of Addiction Medicine y una revisión sistemática Cochrane no recomiendan su utilización rutinaria como profilaxis de las crisis comiciales en pacientes con síndrome de privación alcohólica, sin antecedentes de epilepsia, ni tampoco en el tratamiento de pacientes con una crisis única o para el control de los síntomas del síndrome de abstinencia<sup>6,130</sup> (Recomendación grado A).

Aunque las evidencias de calidad son escasas, se ha sugerido que la fenitoína se puede utilizar, como parte del tratamiento general añadida a la medicación sedante, en los siguientes casos<sup>6,20,25</sup>:

1. Pacientes con epilepsia no relacionada con alcoholismo (Recomendación grado C)
2. Pacientes con abstinencia alcohólica y factores epileptogénicos añadidos (lesiones focales cerebrales, antecedentes de meningitis o encefalitis, traumatismo craneoencefálico, antecedentes de crisis relacionadas con episodios previos de abstinencia) (Recomendación grado C).
3. Pacientes con status epiléptico relacionado con el alcohol (Recomendación grado C).
4. No se recomienda como tratamiento profiláctico de crisis relacionadas con alcoholismo o abstinencia a largo plazo (Recomendación grado C).

### Tratamiento en ancianos

No existen estudios que analicen específicamente el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes ancianos (>60 años). Como se ha comentado con anterioridad, este

grupo de edad ha sido habitualmente excluido de los ensayos clínicos a este respecto.

En referencia a la forma clínica de presentación, existen diversos estudios observacionales que sugieren que la abstinencia alcohólica tiene un curso clínico más severo y con más tendencia a la aparición de complicaciones en ancianos<sup>131,132</sup> (Hadorn B5). Por otra parte, las escalas de gravedad de los síntomas de abstinencia como la CIWA-Ar, no han sido validadas en este grupo de edad, por lo que su aplicación como guía para valorar la severidad del cuadro y la necesidad de tratamiento, puede verse alterada por las diferencias de presentación clínica que pueden darse en estos casos, respecto a pacientes más jóvenes.

En dos revisiones sistemáticas recientes, se analizan las escasas evidencias existentes respecto al tratamiento de la abstinencia alcohólica en ancianos<sup>133,134</sup>, que se resumen a continuación:

1. No hay pruebas de la eficacia de las benzodiacepinas o de otros fármacos en la prevención de crisis comiciales o aparición de delirium tremens en este grupo, puesto que los pacientes mayores de 60-65 años han sido excluidos de los ensayos clínicos. Por el mismo motivo se desconocen las ventajas e inconvenientes respecto al empleo de benzodiacepinas de vida media larga o corta.
2. No hay datos respecto a la eficacia y seguridad del diazepam, carbamacepina u otros fármacos en ancianos.
3. El programa de tratamiento de dosis fija con benzodiacepinas de vida media larga debe utilizarse con mucha cautela para evitar la sedación excesiva y el deterioro funcional y cognitivo. En general es desaconsejado salvo en casos de antecedentes de abstinencia grave o crisis comiciales en relación con episodios de abstinencia previos (Recomendación grado C).
4. Se recomienda el programa de tratamiento con dosis de carga o basado en los síntomas (Recomendación grado C).
5. En atención a sus propiedades farmacocinéticas, se aconseja el uso de loracepam u oxacepam (Recomendación grado C). Se aconseja reevaluación clínica 1 hora después de cada dosis, a fin de evitar el rebote de los síntomas de abstinencia y la aparición de síntomas de abstinencia a benzodiacepinas, riesgos asociados al uso de benzodiacepinas de acción corta.
6. Las recomendaciones respecto al uso de tiamina y magnesio son las mismas que para la población general (Recomendación grado C).
7. Se aconseja restringir el empleo de betabloqueantes a pacientes con enfermedad coronaria y aquellos con hiperactividad autonómica severa que no se controla con benzodiacepinas (Recomendación grado C).
8. Pueden utilizarse neurolepticos con los mismos criterios que en la población general (Recomendación grado C).
9. En el tratamiento del delirium tremens se aconseja el empleo de loracepam parenteral. Dado que no está disponible en nuestro medio, nosotros aconsejamos la utilización de midazolam intravenoso (Recomendación grado C). Pueden emplearse benzodiacepinas de vida media larga con precaución.

## Tratamiento en presencia de comorbilidad o enfermedad hepática

Al igual que ocurre con los pacientes de edad avanzada, los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la abstinencia alcohólica han excluido habitualmente a los pacientes con comorbilidad médica asociada o enfermedad hepática. Por ello, es difícil extraer conclusiones de la literatura respecto a cual es la pauta terapéutica más indicada en estos casos.

Existen datos procedentes de estudios de cohortes bien realizados en los que se señala que la existencia de enfermedad aguda médica concomitante y/o enfermedad hepática, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar delirium y complicaciones durante el ingreso, así como a una mayor severidad de los síntomas de abstinencia y mayor duración de los mismos<sup>132,135-137</sup> (Haddorn A3). Dado que existen fármacos que han demostrado su capacidad para prevenir estas complicaciones, es aconsejable tratar de forma precoz la abstinencia en estos pacientes inde-

pendientemente de la gravedad de los síntomas cuando estos factores están presentes<sup>5</sup> (Recomendación grado C).

Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado. Aquí sufren una oxidación (fase I) y posteriormente un glucoronidación (fase II), o en algunos casos simplemente una glucoronidación. La insuficiencia hepática afecta principalmente el metabolismo de las benzodiazepinas en cuanto a la fase oxidativa. Las benzodiazepinas que no precisan de oxidación (loracepam, oxacepam), presentan un perfil farmacocinético menos alterado en los pacientes con hepatopatía en comparación con las que se realizan las 2 fases (diazepam, clordiazepóxido), por lo que su empleo conlleva un menor riesgo de sobredosificación por acumulación de dosis<sup>33,134,138</sup> (Recomendación grado C).

**Agradecimientos:** al Grupo de trabajo de la SOGAMI en *Problemas relacionados con el alcohol*.

### Anexo 1.

#### Propuesta de tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica basado en las recomendaciones de la guía de práctica clínica.

- No se debe utilizar el alcohol etílico, en ninguna formulación, en la profilaxis ni en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica.
- El tratamiento farmacológico debe estar basado en la administración de benzodiazepinas.
- Se aconseja el empleo de benzodiazepinas de vida media larga (ej. diazepam), para minimizar el riesgo de reaparición o incremento de los síntomas como efecto de final de dosis.
- Se aconseja el empleo de la escala CIWA-Ar para la valoración de la gravedad de los síntomas de abstinencia. Para ello es preciso que el personal sanitario se familiarice con su uso y si es preciso reciba un entrenamiento específico.
- De acuerdo con el punto anterior se recomienda el empleo del programa de tratamiento basado en los síntomas. Cuando no sea posible utilizar la escala CIWA-Ar, se seguirá el programa de tratamiento fijo con dosis adicionales en función del grado de agitación.
- Programa según síntomas: administrar 10 mg de diazepam cada hora vía oral mientras CIWA-Ar > 10. Aplicar CIWA-Ar 1 hora después de cada dosis, y si no precisa medicación por tener una puntuación < 10, aplicarla de nuevo cuando reaparezcan los síntomas ó en su defecto cada 6 horas, reanudando la misma pauta hasta la resolución del cuadro. Alternativamente se puede utilizar cloracepato con el mismo criterio con dosis de 15 mg. No administrar dosis alguna si el paciente presenta bajo nivel de conciencia.
- Programa fijo: administrar 10-20 mg de diazepam, según respuesta clínica, cada 6 horas durante 48 horas vía oral, con dosis adicionales de 10-20 mg cada 1-2 horas en función de los síntomas. Posteriormente descender un 25% de la dosis diariamente hasta la resolución completa.
- En caso de convulsiones, si estas están en relación con la abstinencia y se presentan en número menor de 3, no modificar la pauta de tratamiento anteriormente descrita, pudiendo emplear diazepam 10 mg ev para su control. Considerar el tratamiento con fenitoína ó valproato en casos de status epiléptico ó epilepsia no relacionada con el alcoholismo. Evitar en lo posible el uso de neurolepticos para sedación.
- En pacientes con antecedentes de convulsiones ó síndrome de abstinencia alcohólica grave, es aconsejable administrar tratamiento sedante profiláctico tras una interrupción del consumo de alcohol (ej. ingreso hospitalario), según el programa de dosis fija: ej. Diazepam 10 mg cada 6 horas oral, 4 dosis, seguido de 5 mg/6 h, 8 dosis.
- En pacientes con enfermedad médica ó quirúrgica concomitante graves, que ingresen ya sea por abstinencia alcohólica ó por su enfermedad de base, es aconsejable administrar medicación sedante, según el programa de dosis fija, salvo contraindicación médica.
- En pacientes con enfermedad hepática significativa, se empleará el oxacepam 30 mg cada hora, vía oral, mientras CIWA-Ar > 10. Reevaluar el paciente antes de cada dosis. Aplicar la escala CIWA-Ar en caso de reaparición de los síntomas o en su defecto cada 6 horas, reanudando la pauta hasta la resolución del cuadro. Como alternativa se puede utilizar loracepam con el mismo criterio en dosis de 1 mg.
- En pacientes mayores de 65 años, se empleará el programa de tratamiento según los síntomas, utilizando loracepam u oxacepam según los mismos criterios del punto 11. En casos de antecedentes de convulsiones ó síndrome de abstinencia alcohólica grave se puede emplear el programa de dosis fija con una benzodiazepina de vida media larga con vigilancia clínica muy estrecha.
- Se puede considerar el uso de neurolepticos en casos de alucinaciones importantes ó como adyuvante al tratamiento con benzodiazepinas, preferiblemente en ausencia de crisis epilépticas. Se aconseja el empleo de haloperidol (1-2 amp ev) ó tiaprida 200-800 mg/d vía oral ó ev dividido en 3 dosis.
- Considerar el uso de betabloqueantes (atenolol 50-100 mg/d), sólo en casos de hiperactividad simpática importante, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.
- Administrar tiamina a todos los pacientes (1 amp im o iv/d, 3-4 días) y magnesio a aquellos en que se compruebe déficit (1 gr/6-12 h ev, 2 días)
- En casos de delirium tremens, se propone el empleo de un programa con dosis de carga, modificado:
  - Se recomienda el empleo de diazepam en dosis de 5 mg ev (2,5 mg/min), seguido de otras 2 dosis de 5 mg ev cada 5 minutos. Si no se controla adecuadamente la agitación, usar 10 mg ev cada 5-10 minutos en las siguientes 2 dosis y si precisa, 20 mg cada 5-10 min en las siguientes, hasta que el paciente se encuentre "tranquilo pero despierto". Las dosis en esta fase deben administrarse con personal facultativo presente.
  - Caso de precisar más de 80-100 mg ev en 1 hora, o en pacientes con un riesgo elevado de complicaciones, considerar el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos.
  - Reevaluar al paciente cada 1-2 horas y determinar la necesidad de dosis adicionales con el mismo criterio, entre 5 y 20 mg ev de diazepam según los síntomas. Si es posible mantener este grado de vigilancia en planta de hospitalización, mantener hasta la resolución del cuadro.
  - Si se consigue sedación adecuada, pero no completa, y el paciente continúa sin tolerar tratamiento oral o no es posible la aplicación programada de la escala CIWA-Ar y su entrada en el programa de tratamiento según síntomas, pautar diazepam 10 mg ev cada 6 horas, con dosis adicionales si es preciso y con descenso progresivo de dosis según respuesta clínica.
  - No administrar dosis alguna si el paciente está sedado.
  - En caso de alucinaciones ó agitación severa incontrolable, asociar 1-2 amp de haloperidol ev
  - Alternativamente al empleo del diazepam se puede utilizar cloracepato en dosis de 20 mg ev (equivalente a 10 mg de diazepam) con los mismos criterios expuestos, teniendo en cuenta que su inicio de acción es más lento que el del diazepam.

## Bibliografía

- Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade e Servicios Sociais. Secretaría Xeral. Plan de Salud de Galicia 2002-2005: 519-521.
- Ward D, Murch N, Agarwal G, Bell D. A multi-centre survey of inpatient pharmacological management for alcohol withdrawal. *Q J Med* 2009; 102: 773-780.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102: 305S-311S.
- Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, et al. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 749-54.
- Mayo-Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278: 144-151.
- Graham AW, Schultz TK. ASAM committee on practice guidelines. Graham AW, Schultz TK, editor(s). *Chevy Chase: American Society of Addiction Medicine (ASAM)*; 1998. The role of phenytoin in the management of alcohol withdrawal syndrome. p 9.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405-1412.
- Foy A, Kay J. The incidence of alcohol-related problems and the risk of alcohol withdrawal in a general hospital population. *Drug Alcohol Rev* 1995; 14: 49-54.
- Sonne N, Tonnesen H. The influence of alcoholism on outcome after evacuation of subdural hematoma. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 125-30.
- Botet JP, Grau JM, Casademont J, et al. Prevalencia de alcoholismo crónico y patología orgánica asociada al mismo en los enfermos ingresados en el departamento de Medicina Interna de un Hospital General. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 101-103.
- Gippini AP, Rodríguez A, Torre MA et al. Síndrome de abstinencia alcohólica en el Servicio de Medicina Interna de un Hospital General; epidemiología y coste hospitalario. *An Med Intern* 1990; 7: 171-173.
- Rosón B, Monte R, Gamallo R, et al. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 458-464.
- Puerta Louro R, Otero Antón E, Lorenzo Zuñiga V. Epidemiología del síndrome de abstinencia alcohólica: mortalidad y factores de mal pronóstico. *An Med Interna (Madrid)*; 2006; 23: 307-309.
- González-Quintela A, Fernández-Conde S, Alves MT, et al. Temporal and spatial patterns in the rate of alcohol withdrawal syndrome in a defined community. *Alcohol* 2011; 45: 105-111.
- Adinoff B. The alcohol withdrawal syndrome: neurobiology of treatment and toxicity. *Am J Addict* 1994; 3: 277-288.
- Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 332-336.
- Heinz A, Schimdt K, Baum SS, et al. Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 471-474.
- Carlsson C, Häggendal J. Arterial noradrenaline levels after ethanol withdrawal. *Lancet* 1967; 2: 889.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994: 198-199.
- Turner R, Lichstein P, Peden J et al. Alcohol withdrawal syndromes. A review of Pathophysiology, clinical presentation and treatment. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 432-444.
- Victor M, Adams R. Effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1953; 32: 526-533.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-1357.
- Hollbrook A, Crowther R, Lotter A, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160 (5): 675-680.
- Stuppaeck C, Barnas C, Falk M, et al. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome: validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A). *Addiction* 1994; 89: 1287-1292.
- Saitz R, O'Malley S. Pharmacotherapies for alcohol abuse. *Withdrawal and treatment*. *Med Clin North Am* 1997; 81: 881-907.
- Foy A, March S, Drinkwater V. Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 360-364.
- Sellers E, Naranjo A, Harrison M, et al. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 822-826.
- Weaver MF, Hoffman HJ, Johnson RE, Mauck K. Alcohol withdrawal pharmacotherapy for inpatients with medical comorbidity. *J Addict Dis* 2006; 25: 17-24.
- Spies C, Dubisz N, Neumann T, et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patient patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 414-422.
- Spies CD, Otter HE, Huske B. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2230-2338.
- Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit *Crit Care Med* 2010; 38 (9): S494-S501.
- Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 519-523.
- Lejoyeux M, Solomon J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 563-575.
- Hollbrook A, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160: 649-655.
- Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine and placebo in the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 873-878.
- Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD005063.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD005063.
- Williams D, Mc Bride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 103-115.
- Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug Alcohol Depend* 1986; 18: 329-334.
- Hoey L, Nahum A, Vance Bryan K. A prospective evaluation of benzodiazepine guidelines in the management of patients hospitalized for alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 579-585.
- Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1975; 82: 175-180.
- Caspari D, Wappler M, Bellaire W. Treatment of delirium tremens. A comparison between clomethiazole and lorazepam with reference to effectiveness and rate of side effects. *Psychiatr Prax* 1992; 19: 23-27.
- Newman JP, Terris DJ, Moore M. Trends in the management of alcohol withdrawal syndrome. *Laryngoscope* 1995; 105: 1-7.
- Thompson WL. Management of alcohol withdrawal syndromes. *Arch Intern Med* 1978; 138: 278-283.
- Lohr RH. Treatment of alcohol withdrawal in hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 777-782.
- Linweaver WC, Anderson K, Hing DN, et al. Massive dose of midazolam infusion for delirium tremens without respiratory depression. *Crit Care Med* 1988; 16: 294-295.
- Hansbrough JF. Massive dose of midazolam infusion for delirium tremens. *Crit Care Med* 1989; 17: 597.
- Shaw GK. Detoxification: the use of benzodiazepines. *Alcohol Alcohol* 1995; 30: 765-770.
- Odzimir V, Bremner K, Naranjo CA. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Trends in Clinical Practice*. *Ann Med* 1994; 26: 101-105.
- Wasilewski D, Matsumoto H, Kur E, et al. Assessment of diazepam loading dose therapy of delirium tremens. *Alcohol Alcohol* 1996 31: 273-278.
- Daepfen JB, Gache P, Landry U et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1117-1121.
- Lapierre YD, Bulmer DR, Oyewumi ML, et al. Comparison of chlormethiazole and chlordiacepoxide in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 1983; 10: 127-130.
- Burroughs AK, Morgan My, Sherlock S. Double-blind controlled trial of bromocriptine, chlordiacepoxide and chlormethiazole for alcohol withdrawal symptoms. *Alcohol Alcohol* 1985; 20: 263-271.
- Baumgartner GR, Rowen RC. Clonidine vs chlordiacepoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1223-1226.
- Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, et al. Double blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 617-621.
- Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, et al. Carbamazepine vs oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double blind study. *Alcohol Alcohol* 1992; 27: 153-158.
- Addolorato G, Balducci G, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study vs benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1596-1604.
- Lepola U, Kokko S, Nuutila J, et al. Tiapride and chlordiacepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *J Clin Pharm Res* 1984; 5: 321-326.
- Myrick H, Malcolm R, Randall PK, et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1582-1588.
- De Millas W, Ganzer F, Kuhn S, Haasen C. Oxacepam versus chlormethiazol in alcohol withdrawal treatment. *Eur Addict Res* 2010; 16: 179-184.
- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med* 2006; 119: 276-288.
- Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: chlormethiazole vs clonazepam. *Alcohol Alcohol* 2010; 46: 68-73.
- Jaegger TM, Lohr RH, Pankratz VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:695-701.
- Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives, in Goodman and Gilman's. *The pharmacologic basis of therapeutics*, 10th Ed, 2001: 399-427.
- Wilson A, Vulcano BA. Double blind trial of alprazolam and chlordiacepoxide in the management of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 23-27.
- Morgan MY. The management of alcohol withdrawal using chlormethiazole. *Alcohol Alcohol* 1995; 30: 771-774.
- Glatt MM, George HR, Frisch EP. Evaluation of chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1966; Suppl, 192: 121-137.
- Pälsson A. The efficacy of early chlormethiazole medication in the prevention of delirium tremens. A retrospective study of the outcome of different drug treatment strategies at the Helsingborg psychiatric clinics, 1975-1980. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (Suppl 329): 140-145.
- Schied HW, Kimmeler K, Braunschweiger M. A retrospective comparison of delirium tremens cases before and after the availability of chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (Suppl 329): 157-161.
- McGrath SD. A controlled trial of chlormethiazole and chlordiacepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *Br J Addict* 1975; 70 (Suppl 1): 81-90.
- Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 254-259.
- Murphy DJ, Shaw GK, Clarke I. Tiapride and chlormethiazole in alcohol withdrawal: a double-blind trial. *Alcohol Alcohol* 1983; 18: 227-237.

73. Schied HW, Braunschweiger M, Schupmann A. Treatment of delirium tremens in German psychiatric hospitals: results of a recent survey. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (Suppl 329): 153-156.
74. Agricola R, Mazzanino M, Urani R, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with carbamazepine: a double blind comparison with tiapride. *J Int Med Res* 1982; 10: 160-165.
75. Martinotti G, Di Nicola M, Frustaci A, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multicentre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010; 105: 288-289.
76. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994; 47: 1010-1032.
77. Kraus ML, Gottlieb LD, Horwitz RI, et al. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *NEJM* 1985; 313: 905-908.
78. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1089-1093.
79. Worner TM. Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1994; 20: 115-124.
80. Bjorkvist SE, Isohanni M, Makella R, et al. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine. A formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 333-342.
81. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 153-167.
82. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 349-355.
83. Soyka M, Schmidt P, Franz M, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 395-401.
84. Myrick H, Kathleen TB, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26: 155-160.
85. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1324-1329.
86. Lum E, Gorman SK, Slavik RS. Valproic acid management of acute withdrawal. *Ann Pharmacotherapy* 2006; 40: 441-448.
87. Gallimberti L, Gentile Cibirn M, et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1989; 2: 787-789.
88. Espinosa G, Miro O, Nogue S, et al. Liquid ecstasy poisoning: study of 22 cases. *Med Clin (Barc)*; 2001: 56-58.
89. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, et al. Double-blind trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 67-73.
90. Lenzenhuber E, Muller C, Rommelspacher H, et al. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthesist* 1999; 48: 89-96.
91. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD006266.
92. Beghé F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2000; 20: 223-225.
93. Elsing C, Stremmel W, Grenda U, Hermmann T. Gamma-hydroxybutyric acid versus clomethiazole for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in a medical intensive care unit: an open, single-center randomized study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009; 35: 189-192.
94. McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 2000; 28: 1781-1784.
95. Stecker MM, Kramer TH, Raps E, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39: 18-26.
96. Coomes T, Smith SW. Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 825-828.
97. Weinfeld A, Davison S, Mason A, et al. Management of alcohol withdrawal in microvascular head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16: 201-206.
98. Gower W, Kersten H. Prevention of alcohol withdrawal symptoms in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 382-384.
99. Hansbrough J, Zapata-Sirvent R, Carroll W, et al. Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in alcoholic burn patients. *Am J Surg* 1984; 148: 266-269.
100. Craft P, Foil M, Cunningham P, et al. Intravenous ethanol for alcohol detoxification in trauma patients. *South Med J* 1994; 87: 47-54.
101. Golbert TM, Sanz C, Rose HD, et al. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *JAMA* 1967; 201: 113-120.
102. DiPaula B, Tommasello A, Solounias B, et al. An evaluation of intravenous ethanol in hospitalized patients. *J Subst Abuse Treat* 1998; 15: 437-442.
103. Smoger SH, Looney SW, Blondell RD, et al. Hospital use of ethanol survey: preliminary results. *J Addict Dis* 2002; 21: 65-73.
104. Hodges B, Mazur JE. Intravenous ethanol for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1578-1585.
105. Ballidin J, Bokstrom K. Treatment of alcohol abstinence symptoms with the alpha2-agonist clonidine. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 327: 131-143.
106. Wadstein J, Manhem P, Nilsson LH, et al. Clonidine vs clomethiazole in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (suppl 327): 144-148.
107. Kramp P, Rafelsen OJ. Delirium tremens: a double blind comparison of diazepam and barbitol treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58: 174-190.
108. Fischer DK, Simpson RK, Ames Smith F, et al. Efficacy of dexamethasone in benzodiazepine-resistant delirium tremens. *Lancet* 1988; 1: 1340-1341.
109. Pol S, Nalpas B, Berthelot P. Dexamethasone for alcohol withdrawal. *Ann Intern Med* 1991; 114: 705-706.
110. Davido A, Cadranel JF, Levy A, et al. Effects of intravenous administration of dexamethasone in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 178-179.
111. Adinoff B, Pols B. Dexamethasone in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997; 23: 615-622.
112. Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD008502.
113. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 107-109.
114. Bozicas V, Petrikis P, Gamvrula K, et al. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 197-199.
115. Voris J, Smith NL, Rao SM, et al. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abuse* 2003; 24: 1129-132.
116. Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, et al. A randomized, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2008; 15: 76-84.
117. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 514-519.
118. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, et al. Pregabalin in out patient detoxification of subjects with mild to moderate alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 268-275.
119. Rubio G, López-Muñoz F, Ponce G, et al. Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 257-262.
120. Richter C, Hinzpeter A, Schmidt F, et al. levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter, prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 720-725.
121. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1188-1194.
122. Gillman MA, Lichtigfield FJ. Enlarged double-blind randomized trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addict Behav* 2004; 29: 1183-1187.
123. Karst M, Passie T, Friedrich S, et al. Acupuncture in the treatment of alcohol withdrawal symptoms: a randomized, placebo-controlled inpatient study. *Addict Biol* 2002; 7: 415-419.
124. Trümpler F, Oez S, Stähli P, et al. Acupuncture for alcohol withdrawal: a randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 369-375.
125. Kunz S, Schulz M, Lewitzky M, et al. Ear acupuncture for alcohol withdrawal in comparison with aromatherapy: a randomized-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 436-442.
126. Wilson A, Vulcano BA. A double-blind placebo-controlled trial of magnesium sulfate in the ethanol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1984; 8: 542-545.
127. Victor M, Ropper AH. Alcohol and alcoholism, in Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed, 2001; chapter 42: 1233-1251.
128. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96: 63-76.
129. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenhydantoin for short term treatment of alcohol withdrawal seizures. *Am J Med* 1989; 645-648.
130. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD005064.
131. Liskow BI, Rinck C, Campbell J, et al. Alcohol withdrawal in the elderly. *J Stud Alcohol* 1989; 50: 414-421.
132. Foy A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. *Q J Med* 1997; 90: 253-261.
133. Kraemer KL, Conigliaro J, Saitz R. Managing alcohol withdrawal in the elderly. *Drugs & aging* 1999; 14: 409-425.
134. Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 49-58.
135. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, et al. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 410-414.
136. Wojnar M, Bizon Z, Wasilewski D. The role of somatic disorders and physical injury in the development and course of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 209-213.
137. Monte Secades R, Rabuñal Rey R, Paz Fuentes, et al. Curso temporal del síndrome de abstinencia alcohólica en un hospital general. *Adicciones* 2010; 22: 141-146.
138. Kumar CN, Andrade C, Murthy P. A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in patients with uncomplicated alcohol withdrawal. *J Stud Alcohol* 2009; 70: 467-474.