

Eficacia de benzodiacepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica

Tamayo-Illescas AJ¹, Suárez-Cuenca JA³, Huerta-Vargas D², Ruiz-Dangu DG¹

Resumen

ANTECEDENTES: la supresión etílica es la hiperactividad vegetativa por el deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol. El tratamiento ideal de la supresión etílica es a base de benzodiacepinas; los pocos estudios clínicos al respecto en la bibliografía y de guías de práctica clínica han propiciado que exista gran variabilidad en los tratamientos, no sólo entre países, sino entre los centros hospitalarios y, más aún, entre los médicos. Es habitual que el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica se apoye en la adopción de medidas terapéuticas derivadas de experiencias clínicas individuales o de grupos reducidos; por esta razón, en este estudio se evalúan las distintas formas de administración de benzodiacepinas en el control de la supresión etílica al comparar contra bolos de diazepam, que en apariencia se consideran el tratamiento estándar.

OBJETIVO: determinar la eficacia terapéutica de la administración de benzodiacepina parenteral en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo aleatorizado en el que se eligieron 96 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con diagnóstico de supresión etílica, del Hospital General Xoco, de julio de 2013 a noviembre de 2015; los pacientes se distribuyeron al azar a dos modalidades de tratamiento: diazepam parenteral, infusión, vs bolos; se comparó el *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised* (CIWA-Ar) inicial vs el mismo CIWA-Ar a las 24 horas, así como los días de estancia hospitalaria. Las características clínico-demográficas de la población se evaluaron con las pruebas U de Mann-Whitney y χ^2 .

RESULTADOS: de la muestra de pacientes, 94 (99%) eran hombres. Los grupos se distribuyeron de acuerdo con el tratamiento: bolo 41.6 ± 9.0 , infusión 41.1 ± 12.8 , infusión y bolos 40.7 ± 13.4 ($p=0.52$); el tiempo de administración en meses fue: bolos 3.3 ± 0.59 , infusión 2.7 ± 0.47 y tratamiento combinado 2.4 ± 0.79 ; la severidad de la supresión etílica, de acuerdo con el CIWA-Ar, fue: bolo 17.2 ± 6.9 , infusión 15.2 ± 5.4 , tratamiento combinado 15.8 ± 5.6 , $p=0.34$; el porcentaje de cambio de acuerdo con las modalidades terapéuticas fue: bolos 70.7 ± 12.4 , infusión 54.2 ± 18.4 , tratamiento combinado 69.1 ± 13.4 , $p<0.001$; el tiempo en días de tratamiento fue: bolos 4.5 ± 1.9 , infusión 4.9 ± 2.4 , tratamiento combinado 5.0 ± 2.3 , $p=0.76$; el tiempo de estancia hospitalaria fue: bolos 4.5 ± 1.9 , infusión 4.9 ± 2.4 , tratamiento combinado 5.0 ± 2.3 , $p=0.76$.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito, servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³ Médico adscrito, servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 11 de julio 2016

Aceptado: septiembre 2016

Correspondencia

Dr. Alejandro de Jesús Tamayo Illescas
aries_destiny@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Tamayo-Illescas AJ, Suárez-Cuenca JA, Huerta-Vargas D, Ruiz-Dangu DG. Eficacia de benzodiacepina parenteral administrada en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):612-619.

CONCLUSIONES: se observaron diferencias terapéuticas significativas asociadas con el tratamiento con bolos de diacepam en pacientes con supresión etílica; sin embargo, no se encontraron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria al comparar la administración de bolos vs infusión continua.

PALABRAS CLAVE: supresión etílica, tratamiento, bolos, infusión continua, CIWA-Ar.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):612-619.

Effectiveness of parenteral benzodiazepine administered in increasing bolus vs continuous infusion in the treatment of alcohol withdrawal syndrome.

Tamayo-Illescas AJ¹, Suárez-Cuenca JA³, Huerta-Vargas D², Ruiz-Dangu DG¹

Abstract

BACKGROUND: The alcohol withdrawal is the presence of vegetative hyperactivity due to craving or need to drink alcohol by the cessation or reduction of prolonged consume of large amounts of alcohol. The ideal treatment for alcohol withdrawal is based on benzodiazepines, scarce clinical studies and practice guidelines about this topic in literature has caused a great variability in its management, not only among different countries but also among different hospitals and even among different clinicians. Therefore, it is customary for the treatment of alcohol withdrawal syndrome rests on the adoption of therapeutic measures derived from individual clinical experiences or reduced groups. Therefore, this study assess the different forms of administration of benzodiazepines in the control of alcohol withdrawal, making comparison against bolus diazepam, that apparently is the gold standard treatment.

OBJECTIVE: To determine the therapeutic efficacy of administration of parenteral growing bolus benzodiazepine vs continuous infusion in the treatment of alcohol abstinence syndrome.

MATERIAL AND METHOD: A random prospective study that included 96 patients between 18-50 years old, with diagnosis of alcohol withdrawal at General Hospital Xoco, Mexico City, from July 2013 to November 2015; patients were assigned randomly to one of two modalities of treatment: parenteral diazepam infusion vs bolus, comparing the Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol

Scale, revised (CIWA-Ar) (CIWA-Ar) initial vs CIWA-Ar after 24 hours and the length of hospital stay. The clinical and demographic characteristics of population were evaluated with U Mann-Whitney and χ^2 being included 94 men (99%).

RESULTS: Groups were distributed according to treatment: bolus 41.6 ± 9.0 , infusion 41.1 ± 12.8 , bolus and infusion 40.7 ± 13.4 ($p=0.52$); consumption time in months was: bolus 3.3 ± 0.59 , infusion 2.7 ± 0.47 combined treatment 2.4 ± 0.79 ; severity of alcohol withdrawal, according to CIWA-Ar was: bolus 17.2 ± 6.9 , infusion 15.2 ± 5.4 , combined treatment 15.8 ± 5.6 , $p=0.34$; percentage change according to different therapeutic modalities was: bolus 70.7 ± 12.4 , infusion 54.2 ± 18.4 , combined treatment 69.1 ± 13.4 , $p<0.001$; days of treatment was: bolus 4.5 ± 1.9 , infusion 4.9 ± 2.4 , combined treatment 5.0 ± 2.3 , $p=0.76$; hospital stay was: bolus 4.5 ± 1.9 , infusion 4.9 ± 2.4 , combined treatment 5.0 ± 2.3 , $p=0.76$.

CONCLUSIONS: Significant therapeutic differences were associated with the treatment with bolus of diazepam in patients with alcohol withdrawal, but no differences in length of hospital stay were found comparing the use of continuous infusion vs bolus.

KEYWORDS: alcohol suppression; treatment; bolus; continuous infusion; CIWA-Ar

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³ Médico adscrito, servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Alejandro de Jesús Tamayo Illescas
aries_destiny@hotmail.com

ANTECEDENTES

La supresión etílica es la existencia de hiperactividad vegetativa (ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio) por el deseo imperioso o la necesidad de ingerir alcohol debido al cese o reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol.¹⁻³ La definición de síndrome de abstinencia alcohólica aceptada universalmente en la bibliografía es la aportada por el manual DSM-IV19. En ella se exigen varias condiciones: 1) interrupción o reducción del consumo fuerte y prolongado de alcohol; 2) aparición posterior, en horas o días, de dos o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (sudoración, taquicardia, hipertensión), temblor de manos, insomnio, alucinaciones táctiles, auditivas o visuales transitorias, náuseas o vómito, agitación

psicomotriz, ansiedad y crisis convulsivas; 3) los síntomas del criterio anterior producen alteraciones clínicamente significativas en la esfera cognitiva, social u ocupacional; 4) los síntomas no se deben a otra enfermedad médica o psiquiátrica definida.

El etanol es un depresor del sistema nervioso central. En pacientes alcohólicos, el sistema nervioso central se adapta a la exposición crónica de etanol, lo que incrementa la actividad neuronal; al suspender la ingesta, la actividad neuronal aumentada queda liberada, lo que provoca hiperexcitabilidad y evidencia la dependencia física del alcohol. El alcohol produce el síndrome de abstinencia cuando su consumo es discontinuado o cuando se disminuye la dosis para que el organismo esté habituado a la falta de alcohol.

Se identificaron factores de riesgo en la supresión severa de alcohol, que incluyen convulsiones y delirio: 1) episodios previos de supresión y desintoxicación; 2) grado moderado de CIWA-Ar; 3) edad avanzada; 4) comorbilidades crónicas, enfermedad hepática, traumatismo, infecciones, sepsis; 5) concentración de alcohol detectable en la sangre; 6) consumo intenso de alcohol; 7) administración previa de benzodiazepinas; 8) sexo masculino. Se utiliza la escala CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised*),^{4,5} que permite evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia del alcohol, aunque conviene repetir su aplicación cada 2 o 4 horas, de acuerdo con la evaluación, debido a que la abstinencia puede agravarse de manera progresiva. Los síntomas suelen iniciar 48 a 96 horas después de la última bebida;⁴ de 1 a 3 días del retiro del consumo,⁶ los síntomas son ocasionados por hiperactividad simpaticomimética y en ocasiones se observaron debido al cese del consumo después de algunas horas o incluso sólo en la disminución del consumo asociado con reducción de la concentración de alcohol en sangre.⁷

El síndrome de abstinencia de alcohol se caracteriza por hiperactividad vegetativa (temblor, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas, vómito), síntomas de ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio y deseo imperioso o necesidad de ingerir alcohol debido al cese o a la reducción del consumo prolongado de grandes cantidades de alcohol; por lo general surge 6 a 24 horas después de la última bebida consumida.^{5,8,9} El tratamiento del paciente suprimido debe darse a los pacientes hipovolémicos o deshidratados con soluciones isotónicas para reponer la euvolemia y debe corregirse de acuerdo con el déficit del desequilibrio electrolítico en los primeros dos días; algunos clínicos administran soluciones intravenosas en infusión en combinación con tiamina, folato y glucosada al 5% o soluciones con multivitamínico (coloración amarilla).⁵ Las benzodiazepinas son los

fármacos de primera línea, pues actúan sobre inhibidores de mediadores GABA, que sustituyen los efectos depresores del alcohol en el sistema nervioso central y también inhiben la transmisión noradrenérgica en la abstinencia.^{2,5} No obstante, la administración de benzodiazepinas está asociada con riesgo incrementado de delirio en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos.⁷ Se prescriben dosis de 10 mg de diazepam IV y luego 5 mg cada 5 minutos, hasta calmar al paciente, pero sin dormirlo; después se administran dosis de mantenimiento.¹⁰ El inicio de tratamiento es con CIWA-Ar de 8 o más⁵ y la dosis se disminuye de acuerdo con el mismo CIWA-Ar; cuando se tiene menos de 12 puede disminuirse la dosis.¹¹ El objetivo de este estudio es determinar la eficacia terapéutica de la administración de benzodiazepina parenteral en bolos crecientes vs infusión continua en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo aleatorizado en el que se eligieron 96 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con diagnóstico de supresión etílica, del Hospital General de Xoco, de julio de 2013 a noviembre de 2015. La modalidad de tratamiento se distribuyó al azar: con diazepam parenteral en infusión, bolos o tratamiento combinado, comparando el CIWA-Ar inicial vs CIWA-Ar a 24 horas y los días de estancia hospitalaria. En la evaluación de las características clínico-demográficas de la población se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y χ^2 ; los resultados se expresaron con desviación estándar. En las diferencias entre las modalidades terapéuticas se utilizó prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de datos, se expresaron los resultados con desviaciones estándar. El protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki, con apego a las normas oficiales vigentes aplicables, así como con la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional.

Análisis estadístico

En la descripción de los resultados se utilizaron medidas de resumen, como media y desviación estándar. En el análisis inferencial se utilizaron las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, de Kruskal Wallis y χ^2 , de acuerdo con la naturaleza de las variables, para estimar las diferencias y asociaciones entre variables. Se consideró significación estadística cuando $p \leq 0.05$.

Cálculo de la muestra

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

Donde:

n=cálculo del tamaño de la muestra.

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

p=prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio.

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

Considerando que:

En promedio, la prevalencia de pacientes con reducción en la supresión etílica basada en la escala CIWA-Ar en forma de administración racional ajustada de acuerdo con los síntomas fue de 61% y con consumo continuo fue de 39%. Se calculó el siguiente tamaño de la muestra:

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

RESULTADOS

Se incluyeron 96 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. La población se asignó de manera aleatoria a los distintos grupos de tratamiento. Las características clínico-demográficas de la población de estudio se muestran en el Cuadro 1.

Las características clínico-demográficas se evaluaron con las pruebas U de Mann-Whitney y χ^2 , incluyendo 94 hombres (99%) y 2 mujeres (1%), la edad en años en cada grupo fue: bolo: 41.6 ± 9.0 , infusión: 41.1 ± 12.8 , infusión y bolos: 40.7 ± 13.4 ($p=0.52$); tiempo de consumo en meses: bolo: 3.3 ± 0.59 , infusión: 2.7 ± 0.47 , combinado: 2.4 ± 0.79 ; severidad de supresión etílica de acuerdo con CIWA-Ar: bolo: 17.2 ± 6.9 , infusión: 15.2 ± 5.4 , combinado: 15.8 ± 5.6 , con $p=0.34$ (Figura 1).

Se aplicaron las diferentes modalidades de tratamiento y se encontraron los siguientes resultados en las variables consideradas (Cuadro 2); el porcentaje de cambio, de acuerdo con las diferentes modalidades terapéuticas fue: bolos 70.7 ± 12.4 , infusión 54.2 ± 18.4 , combinado 69.1 ± 13.4 , con $p < 0.001$; tiempo en días de tratamiento: bolos 4.5 ± 1.9 , infusión 4.9 ± 2.4 , combinado 5.0 ± 2.3 , con $p 0.76$; tiempo de estancia hospitalaria: bolos 4.5 ± 1.9 , infusión 4.9 ± 2.4 , combinado 5.0 ± 2.3 , con $p 0.76$ (Figura 2).

DISCUSIÓN

De los pacientes tratados por síndrome de abstinencia de alcohol en la unidad de cuidados intensivos, 90% recibió infusión continua de benzodiacepina y 65% recibió bolos; sin embargo, se encontró mejor control de sedación en los pacientes con infusión continua que con la administración de bolos; incluso se

Cuadro 1. Características basales de la población de estudio

Variable	Benzodiacepina (bolo), n=37	Benzodiacepina (infusión), n=40	Benzodiacepina (bolo e infusión), n=19	p
Sexo, núm.				0.39
Masculino	36	40	18	
Femenino	1	0	1	
Edad (años); media±desviación estándar	41.6±9.0	41.1±12.8	40.7±13.4	0.52
Tiempo de consumo (meses) media±error estándar	3.3±0.59	2.7±0.47	2.4±0.79	0.69
Severidad de la supresión etílica al ingreso (puntuación CIWA-Ar); media±desviación estándar	17.2±6.9	15.2±5.4	15.8±5.6	0.34

Se realizaron las pruebas U de Mann-Whitney y χ^2 , de acuerdo con la naturaleza de cada variable.

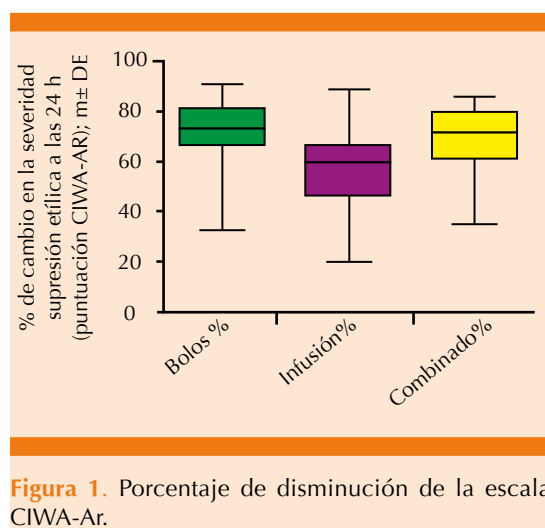


Figura 1. Porcentaje de disminución de la escala CIWA-Ar.

recomienda que se cambie de bolos a infusión continua en caso de no tener un control adecuado.⁷ En la bibliografía se comunican efectos distintos con la administración de benzodiacepina en forma de bolos crecientes contra infusión continua; sin embargo, estas modalidades no se exploraron en un solo estudio comparativo.^{10,11} En un estudio controlado, la administración de bolos crecientes de benzodiacepina asociada con fenobarbital, en casos de supresión etílica severa con delirium tremens, disminuyó la incidencia de intubación y, por tanto, de los días de estancia hospitalaria, así como las complicaciones intrahospitalarias.¹²⁻¹⁴

Cuadro 2. Diferencias entre las modalidades de tratamiento en el síndrome de supresión etílica

Variable	Benzodiacepina (bolo) n=37	Benzodiacepina (infusión) n=40	Benzodiacepina (bolo e infusión) n=19	p
Severidad de la supresión etílica a las 24 horas de tratamiento (puntuación CIWA-Ar)	4.4±1.0	6.4±3.1	4.6±1.9	<0.001
Porcentaje de cambio en la severidad de la supresión etílica a las 24 horas de tratamiento (puntuación CIWA-Ar)	70.7±12.4	54.2±18.4	69.1±13.4	<0.001
Tiempo de tratamiento de la supresión etílica (días)	4.5±1.9	4.9±2.4	5.0±2.3	0.76
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	4.5±1.9	4.9±2.4	5.0±2.3	0.76

Se realizó prueba de Kruskal Wallis, de acuerdo con la naturaleza de cada variable, con análisis posprueba de Turkey para evaluar el cambio mayor en las medias.

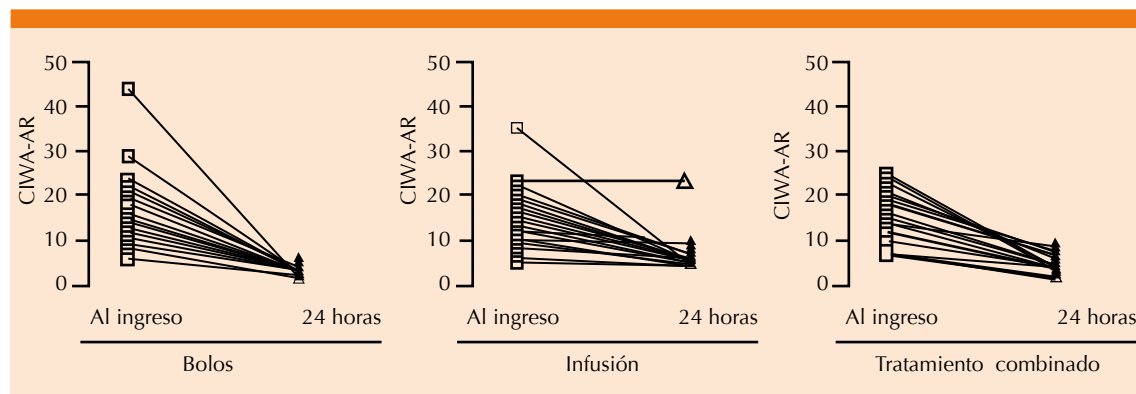


Figura 2. Comparación del control de la escala CIWA-Ar a las 24 horas de tratamiento.

Las benzodiacepinas son fármacos ampliamente prescritos en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol. Actúan sobre los mediadores GABA inhibidores al sustituir los efectos depresores del alcohol en el sistema nervioso central y también inhiben la transmisión noradrenérgica en la abstinencia.^{5,6} No obstante, la administración de benzodiacepina está asociada con riesgo incrementado de delirio en pacientes en la unidad de cuidados intensivos.⁷

El alivio del síndrome de abstinencia de alcohol con bolos de benzodiacepina ha mostrado eficacia para evitar la intubación de los pacientes a largo plazo, comparado con la infusión intravenosa. Esto se observó al comparar bolos de loracepam contra infusión continua, pero no se realizó algún estudio previo de bolos de diacepam contra infusión continua.

En nuestro estudio encontramos que el tratamiento con bolos de diacepam es mejor en el alivio de los síntomas en los pacientes, comparado con infusión continua. Ambos parecen ser tratamientos seguros porque no se reportaron complicaciones asociadas ni casos que requirieran apoyo mecánico ventilatorio. También se encontró que ambos son similares respecto al número de días de duración de la supresión etílica y estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio concluimos que el tratamiento con bolos de diacepam es superior a la infusión continua en los pacientes con supresión etílica, utilizando como herramienta de control la escala CIWA-Ar; sin embargo, los días de estancia hospitalaria no tuvieron variaciones y el tratamiento con bolos de diacepam tampoco se asoció con complicaciones mayores.

REFERENCIAS

1. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F, Becker U. A psychometric validation of the Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS). *Alcohol Alcohol* 2010;45:361-365. doi:10.1093/alcalc/agq033.
2. Guía de práctica clínica para el manejo de abstinencia etílica en el adulto. México: Secretaría de Salud 2012.
3. DSM-IV-TR. Trastornos relacionados con sustancias. Criterios para el diagnóstico de F10.3 Abstinencia de alcohol (291.8).
4. Monte-Secades R, Rabuñal-Rey R. Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. *Guías españolas* 2ª ed. Galicia Clin 2011;74:51-64.
5. Gold JA, Rimal B, Nolan A, et al. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007;35:724-730. doi:10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80.
6. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F, Becker U. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered *versus* fixed-

- schedule treatment in an outpatient setting. *Alcohol Alcohol* 2011;46:318-323. doi: 10.1093/alcalc/agr020.
7. Carlson RW, Kumar NN, Wong E, Ayyagari S, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 2012;28:549-585.
 8. Ricks J, Replogle WH, Cook NJ. FPIN's clinical inquiries. Management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2010;82:344-347.
 9. Muncie HL, Yasinian Y, Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013;88:589-595.
 10. 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.
 11. Debellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-173.
 12. Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, Brooks JO. Benzodiazepine loading versus symptom triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:611-617. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.06.016
 13. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:675-680.
 14. Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 2001;36:104-108.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.