

Tesis doctoral
Universidad de A Coruña

**Evolución clínica
y factores pronóstico en
el síndrome de
abstinencia alcohólica**

Rafael Monte Secades

Mayo de 2008

Para Gloritas, por su entrega y amor incondicionales, y para mis hijos, Paula y Rafa, que espero vean en este trabajo un ejemplo de constancia y afán de superación.

A mis padres, que han sabido inculcarnos el amor por la familia y la disciplina en el trabajo, con cariño.

Agradecimientos

A los directores de la tesis, Dr. Emilio Casariego Vales y Dr. Salvador Pita Fernández, por su ayuda en el planteamiento y desarrollo de la tesis y por su disponibilidad en todo momento.

A Sonia Pértega, por su guía inestimable en el "proceloso mundo de la estadística y la informática", y sobre todo, por su paciencia.

A Moncho, por ser un gran compañero de trabajo y por su labor crítica "incansable".

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Alcohol y aspectos epidemiológicos.....	3
2. Trastornos relacionados con el alcohol. Conceptos	5
3. Síndrome de abstinencia alcohólica. Definición	9
4. Fisiopatología	11
5. Manifestaciones clínicas	14
6. Variabilidad individual	18
7. Alteraciones analíticas	20
7.1. Marcadores biológicos de consumo de alcohol	20
7.2. Parámetros hematológicos.....	22
7.3. Alteraciones electrolíticas.....	23
8. Factores pronóstico	25
8.1. Sexo.....	26
8.2. Edad	27
8.3. Factores relacionados con el hábito alcohólico. Hipótesis de kindling	29
8.4. Constantes físicas.....	31
8.5. Parámetros analíticos	34
8.6. Comorbilidad.....	37
8.7. Tratamiento.....	41
9. Mortalidad.....	44
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	53
OBJETIVOS.....	57

PACIENTES Y MÉTODO..... 61

1.	Diseño general	63
2.	Centro participante en el estudio	64
3.	Localización de posibles casos.....	64
4.	Criterios de selección de casos	65
5.	Criterios de exclusión de casos	66
6.	Aspectos ético-legales.....	66
7.	Protocolo de estudio.....	67
8.	Tamaño de la muestra.....	68
9.	Definición de variables.....	69
10.	Análisis estadístico	81

RESULTADOS..... 91

1.	Descripción general.....	93
2.	Características de los casos ingresados en UCI.....	101
3.	Diferencias entre síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica.....	103
4.	Curso temporal del síndrome de abstinencia alcohólica durante el ingreso hospitalario	105
5.	Tendencias temporales en el síndrome de abstinencia alcohólica.....	113
6.	Diferencias por sexo en el síndrome de abstinencia alcohólica	119
7.	Diferencias en el síndrome de abstinencia alcohólica en función del motivo de ingreso.....	122
8.	Características de los enfermos con más de un ingreso por síndrome de abstinencia alcohólica.....	124
9.	Factores pronóstico de evolución de síndrome menor a mayor de abstinencia alcohólica. Análisis univariante	126
10.	Factores pronóstico de evolución de síndrome menor a mayor de abstinencia alcohólica. Análisis multivariante	132
11.	Factores pronóstico de ingreso en UCI en el síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis univariante.....	134
12.	Factores pronóstico de ingreso en UCI en el síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis multivariante	139
13.	Síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis de mortalidad	141

14. Factores pronóstico de mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis univariante.....	144
15. Factores pronóstico de mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis multivariante	156

DISCUSIÓN 159

1. Descripción general.....	161
2. Análisis descriptivo	164
3. Curso temporal del síndrome de abstinencia alcohólica durante el ingreso hospitalario	174
4. Tendencias temporales en el síndrome de abstinencia alcohólica.....	179
5. Diferencias por sexo en el síndrome de abstinencia alcohólica	181
6. Diferencias en el síndrome de abstinencia alcohólica en función del motivo de ingreso.....	184
7. Hipótesis de kindling.....	187
8. Factores pronóstico de evolución de síndrome menor a mayor de abstinencia alcohólica	189
9. Factores pronóstico de ingreso en UCI en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica.....	196
10. Análisis del efecto de la ingesta de alcohol etílico en la evolución clínica del síndrome de abstinencia alcohólica	200
11. Síndrome de abstinencia alcohólica. Análisis de mortalidad	202
12. Factores pronóstico de mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica	207
13. Limitaciones generales del estudio.....	213

CONCLUSIONES 217

BIBLIOGRAFÍA 221

INTRODUCCIÓN

1. ALCOHOL Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El alcohol es una droga socialmente aceptada y ampliamente integrada en nuestra cultura. En España, el porcentaje de bebedores excesivos mayores de 16 años, según datos del Observatorio Nacional sobre Drogas del año 2003 (individuo que declara beber más de 50 ml de alcohol absoluto al día) se sitúa en el 2,5% de la población, con un claro predominio del sexo masculino (4,5%) sobre el femenino (0,5%)¹. Sin embargo, parece constatarse una tendencia hacia el descenso progresivo en el consumo de bebidas alcohólicas en los últimos años. El número de litros de alcohol consumido por persona y año bajó de 11,6 en 1970 a 9,6 en el año 2002. Asimismo, el porcentaje de bebedores excesivos descendió del 6,7% al 2,5% en mayores de 16 años, en ambos sexos, desde el año 2001 al año 2003¹.

Galicia supera la media estatal en el consumo de alcohol, siendo el porcentaje de bebedores excesivos del 3,8% sobre el total de la población, el 6,4% en hombres y el 1,3% en mujeres¹, según datos del año 2003. En esta comunidad autónoma, los bebedores abusivos se concentran especialmente los fines de semana, al igual que en el ámbito estatal. No obstante, en este aspecto encontramos dos patrones etarios: los más jóvenes, sobre todo entre los 19 y 24 años, ingieren mayor cantidad de alcohol los fines de semana, mientras que a edades más avanzadas la ingesta se concentra en los días laborables, especialmente a partir de los 55 años². El vino es la bebida más consumida, seguida de las bebidas destiladas y de la cerveza, si bien es más frecuente que estas dos últimas sean consumidas por los menores de 25 años.

En Galicia los mayores promedios diarios de ingesta de alcohol se presentan en hombres (53,2 ml/día), especialmente en menores de 40 años, en zonas del interior (52,8 ml/día), en las áreas sanitarias de Cervo-Burela (69,05 ml/día), y Lugo (67,8 ml/día), en la provincia de Lugo (67,8 ml/día), y en hábitats entre 50.000 y 100.000 habitantes (54,52 ml/día) y de hasta 10.000 (51,1 ml/día)².

La morbilidad asociada al abuso del alcohol abarca un amplio espectro de enfermedades, desde trastornos hepáticos, oncológicos o cardiovasculares, hasta problemas neurológicos y psiquiátricos. Todo esto se traduce en una importante demanda sanitaria en distintos órdenes. Las consecuencias de esta conducta sitúan el alcohol como uno de los principales problemas sanitarios de nuestro país. Su implicación en un gran porcentaje de los accidentes de tráfico, en problemas de desestructuración familiar, de violencia de género, etc, añade graves repercusiones en las esferas social y económica. El 6,1% de las muertes producidas en 1986 estuvo relacionado con el abuso del alcohol, siendo las causas más frecuentes de fallecimiento por este motivo las neoplasias malignas (26%), las enfermedades digestivas (23,6%) y los traumatismos (21,1%)³. Ese año, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes relacionada con el consumo de alcohol, ajustada por edad, era de 76,5. Desde entonces, la mortalidad atribuible al alcohol ha disminuido progresivamente hasta valores de 56,4 por 100.000 habitantes en el año 2002¹, favorecido por la mejora de la atención sanitaria y de forma paralela a cómo ha disminuido su consumo. No obstante, estas cifras continúan haciendo responsable al alcohol de unas 20.000 muertes anuales en nuestro país¹.

Existen varios estudios que han analizado la prevalencia de alcoholismo en pacientes hospitalizados por enfermedades orgánicas. En Alemania y en Suecia, los resultados indican que entre un 15 y un 25% de los enfermos ingresados en un hospital general presentan dependencia del alcohol^{4,5}, y que un 31% de estos pacientes están ingresados por problemas orgánicos derivados del consumo de alcohol⁵. En España, estudios similares han comunicado una prevalencia de alcoholismo en pacientes ingresados que varía entre un 5% referida a un Departamento de Medicina Interna⁶ y un 15% en un hospital general⁷. Hasta un 35% de estos enfermos estaban ingresados por patología orgánica directamente relacionada con el alcohol⁶. Sin duda, el tipo de comunidad y hospital analizados y los diferentes criterios empleados para la definición de alcoholismo o de dependencia alcohólica justifican las diferencias en los resultados comentados, pero en cualquier caso muestran la dimensión del problema que supone el consumo excesivo de alcohol en pacientes hospitalizados.

2. TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL. CONCEPTOS

El alcohol es responsable del desarrollo de múltiples patologías, tanto a nivel físico como psicológico, lo que ha impulsado la construcción de criterios para la diferenciación de conceptos y diagnósticos clínicos relacionados con su consumo. En la actualidad existe consenso en diferenciar las enfermedades causadas por un consumo excesivo de alcohol de la adicción al alcohol. En

consecuencia debe distinguirse lo que la OMS denomina “trastornos relacionados con el alcohol” y lo que se define como “síndrome de dependencia alcohólica”, que pueden coincidir o no en una misma persona⁸.

Se consideran trastornos relacionados con el alcohol todas las limitaciones en el funcionamiento físico, psíquico o social de un individuo que puedan ser razonablemente causadas directa o indirectamente por el consumo de bebidas alcohólicas. Esta definición permite incluir en este apartado desde la cirrosis hepática hasta los accidentes de tráfico, pasando por patologías como la polineuropatía o la enfermedad de Wernicke-Korsakoff. El concepto de síndrome de dependencia alcohólica hace referencia a la vinculación de un individuo con el alcohol, independientemente de que ésta haya generado algún tipo de patología física, psíquica o social. El síndrome de dependencia alcohólica se define de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR⁹, que lo considera como un patrón compulsivo de consumo de alcohol, caracterizado por la presencia de tres o más áreas de deterioro relacionadas con el alcohol en un periodo continuado de 12 meses (tabla 1). El término de enfermo alcohólico hace referencia sólo a la existencia de un síndrome de dependencia alcohólica.

El DSM-IV-TR diferencia otro término, el abuso de alcohol, que se diferencia de la dependencia alcohólica en que no implica la existencia de tolerancia y abstinencia, o un patrón de consumo compulsivo; en cambio, se define por las consecuencias negativas producidas por su consumo repetido (problemas en el trabajo, familiares, legales, etc). El patrón de abuso del

alcohol puede devenir en dependencia alcohólica. Estas diferencias conceptuales aclaran la posibilidad de que un paciente bebedor excesivo pueda presentar un trastorno relacionado con el alcohol sin síndrome de dependencia alcohólica.

La tolerancia al alcohol es el fenómeno por el cual, con el paso del tiempo, el bebedor necesita aumentar la ingestión alcohólica para lograr el mismo efecto. La aparición de tolerancia, sobre todo si es acentuada, suele indicar dependencia, y es posible que ésta sólo se manifieste cuando el sujeto tolerante disminuye significativamente o interrumpe el consumo y aparecen síntomas de abstinencia o privación alcohólica. El estudio pionero que vinculó la aparición de síntomas de abstinencia con la supresión de la ingesta de alcohol en sujetos con dependencia física al mismo data de 1955¹⁰. En este trabajo, los participantes, a la vez que completaban una buena alimentación, consumieron hasta 30 medidas estándar de alcohol diarias durante 3 meses. Entonces, al suspender la ingesta alcohólica, todos desarrollaron síntomas de abstinencia, cuya gravedad estuvo relacionada con la dosis previa de alcohol ingerida. Aquellos que habían consumido las mayores cantidades de alcohol, desarrollaron las manifestaciones más graves, como alucinaciones, crisis epilépticas y delirium tremens. Se concluía, por tanto, que los factores que intervienen en el desarrollo de la dependencia física del alcohol son: la dosis, la duración del abuso y la frecuencia de administración. Los datos de este estudio muestran que, con una duración de abuso del alcohol tan corta como “3 meses”, se puede desarrollar abstinencia alcohólica si la dosis y la frecuencia de administración son suficientes.

El establecimiento, por tanto, del diagnóstico de abstinencia alcohólica conlleva unas implicaciones clínicas importantes. Su presencia sirve como base para el diagnóstico de alcoholismo y refleja frecuentemente la severidad del mismo. Aún más, las características clínicas del cuadro clínico de privación alcohólica demuestran la existencia de dependencia física del alcohol y orientan los efectos farmacológicos que éste causa en el sistema nervioso central¹¹.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de dependencia del alcohol (DSM-IV-TR)⁹

Patrón inadaptado de consumo de sustancias que genera deterioro o aflicción clínicamente significativos, manifestado por tres o más de las siguientes características, que se presentan en cualquier momento durante un mismo periodo de 12 meses.

1. Tolerancia, según alguno de los dos siguientes criterios:
 - a. Necesidad de aumentar significativamente las cantidades de las sustancias para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Disminución notoria del efecto con el consumo persistente de la misma cantidad de sustancia.
2. Abstinencia, manifestada por cualquiera de los siguientes criterios:
 - a. Síndrome de abstinencia característico de la sustancia.
 - b. Se ingiere la sustancia en cuestión (o una similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
3. Ingestión de la sustancia en cuestión a menudo en mayores cantidades o durante un periodo más prolongado de lo que se proponía el individuo.
4. Existe deseo persistente o intentos infructuosos por reducir o controlar el consumo de la sustancia.
5. Dedicación de mucho tiempo a actividades necesarias para obtener la sustancia, consumirla, o recuperarse de sus efectos.
6. Abandono o reducción de actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes a causa del consumo de la sustancia.
7. Consumo persistente de la sustancia, pese a padecer un problema psicológico o físico persistente o recurrente.

Con o sin dependencia fisiológica: evidencia o no de tolerancia o de abstinencia.

3. SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. DEFINICIÓN

El síndrome de privación o de abstinencia alcohólica es un conjunto de síntomas y signos que aparece en individuos con dependencia alcohólica tras disminuir o interrumpir la ingesta de alcohol. Puede desarrollarse involuntariamente tras la abstinencia desencadenada por enfermedades o lesiones, así como deliberadamente en el curso de una desintoxicación, bien ligada con la presencia de una enfermedad relacionada con el alcohol o como preludio a convertirse en un abstemio permanente¹².

Las manifestaciones clínicas de la abstinencia alcohólica corresponden predominantemente a una hiperactividad opuesta a los efectos de la intoxicación enólica. En estos sujetos se produce una adaptación neuronal a la presencia constante del alcohol que compensa sus efectos depresores. Cuando el nivel de alcohol desciende bruscamente, el cerebro responde mediante un estado de hiperexcitabilidad que caracteriza el cuadro de privación alcohólica¹³. Existe una importante variabilidad entre enfermos alcohólicos, no sólo en cuanto a la intensidad de sus manifestaciones clínicas, que pueden ir desde insomnio ligero hasta cuadros severos de agitación psicomotriz, sino también en cuanto a la incidencia de su aparición. Así, existen bebedores que nunca desarrollan síntomas de abstinencia, mientras que otros presentan síntomas de privación alcohólica con concentraciones de alcohol elevadas, que producirían síntomas de intoxicación en sujetos sin tolerancia o dependencia del alcohol, pero que suponen un descenso significativo respecto a las habituales en esos individuos^{13,14}.

A pesar de la variabilidad reseñada, las características clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica están bien definidas. Los síntomas comienzan pocas horas después de interrumpir o disminuir la ingesta alcohólica, con la aparición de temblor, insomnio, nerviosismo, cefalea, sudoración y náuseas. Algunos pacientes experimentan crisis epilépticas y alucinaciones. Muchos de estos casos no evolucionarán más allá de este punto, pero un porcentaje de ellos desarrollará cuadros de agitación intensa y alteración de la percepción, en lo que se denomina delirium tremens¹²⁻¹⁵. Se distinguen pues dos cuadros clínicos diferenciados, atendiendo al curso temporal de los síntomas (temprano o tardío) y/o a su intensidad (menor o mayor)¹³. La deprivación temprana hace referencia a las manifestaciones clínicas que aparecen en las primeras 24-48 horas de abstinencia, mientras que las manifestaciones tardías se refieren a las que aparecen posteriormente. Habitualmente esta clasificación temporal coincide con los términos de síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica, definidos por la existencia o ausencia de delirium tremens, cuya presencia se ha distinguido siempre como una manifestación tardía y mayor del síndrome de abstinencia^{13,15}. Más recientemente se han definido los criterios diagnósticos del delirium tremens en el manual DSM-IV-TR, utilizando su presencia como signo diferenciador entre los términos síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens⁹ (tabla 2). Estas nuevas definiciones remedan las clásicas usadas en la práctica clínica habitual de síndrome menor y mayor de abstinencia o de deprivación alcohólica.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del manual DSM-IV-TR de síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens⁹.

Síndrome de abstinencia alcohólica

- A. Interrupción o reducción de un consumo fuerte y prolongado de alcohol.
- B. Aparición posterior, en unas horas o días, de 2 o más de los siguientes síntomas:
 - 1. Hiperactividad autonómica (sudoración, taquicardia, hipertensión).
 - 2. Temblor de manos.
 - 3. Insomnio.
 - 4. Alucinaciones táctiles, auditivas o visuales transitorias.
 - 5. Náuseas o vómitos.
 - 6. Agitación psicomotriz;.
 - 7. Ansiedad.
 - 8. Crisis convulsivas de gran mal.
- C. Los síntomas del criterio anterior producen alteraciones clínicamente significativas en la esfera cognitiva, social u ocupacional.
- D. Los síntomas no son debidos a otra enfermedad médica o psiquiátrica definidas.

Delirium tremens

- A. Alteración de la conciencia (reducción de la claridad de percepción del entorno), con reducción de la capacidad para mantener la atención.
- B. Alteración cognitiva (Ej. déficit de memoria, desorientación o alteración del lenguaje) o de la percepción no justificable por una demencia preexistente, establecida o en evolución.
- C. Los síntomas se desarrollan en un corto periodo de tiempo (horas o días) y tienden a fluctuar durante el día.
- D. Es evidente a partir de la historia clínica, examen físico o de los hallazgos de laboratorio, que los síntomas de los criterios A y B, aparecen durante o poco tiempo después, de un síndrome de abstinencia.

4. FISIOPATOLOGÍA

Para entender los mecanismos fisiopatológicos de la abstinencia alcohólica es preciso analizar los efectos que produce la ingesta crónica de alcohol sobre los sistemas de neurotransmisión cerebral. El ácido

gammaaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC). El receptor de tipo A del GABA, inducido por la exposición al alcohol, activa la entrada inhibitoria de iones de cloro a través de la membrana neuronal¹⁶. El flujo de estos iones, cargados negativamente, disminuye la sensibilidad de la neurona a la neurotransmisión, y explica el efecto depresor del alcohol sobre el SNC. Si bien los efectos iniciales del alcohol son inhibitorios, la intoxicación crónica disminuye la capacidad de estos receptores para activarse por mediadores como el GABA, benzodiazepinas o el propio alcohol, favoreciendo la aparición del fenómeno de tolerancia y la necesidad consiguiente de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto¹⁶. Esta infrarregulación o disminución de la función del receptor A del GABA explica el desarrollo de muchos de los síntomas de la abstinencia, cuando al descender los niveles de alcohol se produce un desequilibrio a favor de los sistemas de neurotransmisión excitatorios^{17,18}.

Además de potenciar la neurotransmisión inhibitoria, el alcohol inhibe la función del neurotransmisor excitador glutamato. En condiciones normales el glutamato activa el receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA) permitiendo la entrada de calcio en la neurona, lo que favorece su capacidad de excitación. La intoxicación alcohólica disminuye el flujo de calcio a través de este receptor, potenciando el efecto inhibitorio del alcohol sobre el SNC. La exposición crónica al alcohol hace que este efecto derive en un aumento de la sensibilidad del receptor NMDA al glutamato^{19,20}. Así, en la abstinencia, la ausencia de alcohol potencia la función de estos receptores NMDA “supersensibles” al glutamato, desencadenando varios de los síntomas de la deprivación alcohólica¹⁷⁻²⁰. Estos

cambios también participan probablemente en las pérdidas de conciencia y episodios de amnesia que padecen enfermos con alcoholismo, además de en la susceptibilidad a las convulsiones por abstinencia²⁰. La exposición crónica al alcohol también produce un aumento en la cantidad de canales iónicos de calcio voltaje-dependientes, que introducen calcio en la neurona en respuesta a cambios eléctricos en la membrana celular, lo que incrementa la excitabilidad neuronal en la abstinencia²¹.

Finalmente, también se han descrito alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica^{22,23} y en la neuroadrenérgica²⁴, que podrían contribuir al desarrollo de síntomas en la abstinencia como las alucinaciones o la hiperactividad simpática.

De lo expuesto se concluye que la dependencia del alcohol produce alteraciones en varios sistemas de neurotransmisión, que resultan en una reducción de la función inhibitoria del SNC y en un aumento de la excitatoria durante la abstinencia. Si bien se ha descrito la implicación de varios de estos sistemas, en el momento actual no se conoce si cada cambio en un sistema particular se asocia a una manifestación clínica específica o si esos cambios ponen en marcha una cascada de alteraciones neuroquímicas responsables del desarrollo del síndrome de abstinencia alcohólica.

Todos estos mecanismos patogénicos que finalmente llevan a la aparición del síndrome clínico de privación alcohólica podrían estar condicionados por la susceptibilidad genética individual de cada persona a la abstinencia, y no sólo a ella sino a los fenómenos de tolerancia, dependencia o

sensibilidad al alcohol²⁵. Se considera que múltiples genes están implicados en diversos componentes del síndrome de abstinencia, contribuyendo cada uno de ellos sólo modestamente a sus manifestaciones, y es posible que afecten a varios sistemas de neurotransmisión²⁶, e incluso regulen la gravedad de la privación²⁷. Estos factores genéticos, unidos a factores ambientales como el patrón de abuso individual del alcohol²⁸, la presencia de comorbilidad médica y las alteraciones neuroquímicas descritas anteriormente podrían justificar la variabilidad observada entre diferentes individuos respecto a la predisposición al alcoholismo, el riesgo de abstinencia alcohólica y su gravedad¹⁴.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La más completa, y probablemente la mejor, descripción de las manifestaciones y curso clínico del síndrome de abstinencia alcohólica ha cumplido recientemente 50 años¹⁵. En ella, Victor y Adams describen minuciosamente 3 entidades, que pueden aparecer de forma aislada o en diferentes combinaciones en el curso de la abstinencia, denominadas estados tembloroso-alucinatorio, epiléptico y delirante. Los primeros síntomas aparecen en las primeras 24 horas desde el cese de la ingesta de alcohol, en forma de temblor y alucinaciones, más frecuentemente visuales. En algunos casos estos síntomas se acompañan de crisis epilépticas que suelen presentarse antes del segundo día. Tanto las crisis como las alucinaciones desaparecen en la mayor parte de los enfermos tras el tercer día de evolución, momento en el que se desarrolla, en un porcentaje de casos, el estado delirante, caracterizado por

confusión y agitación psicomotriz severa. Estas características y su evolución temporal quedaron recogidas en una figura clásica que sigue vigente hoy en día¹⁵ (figura 1).

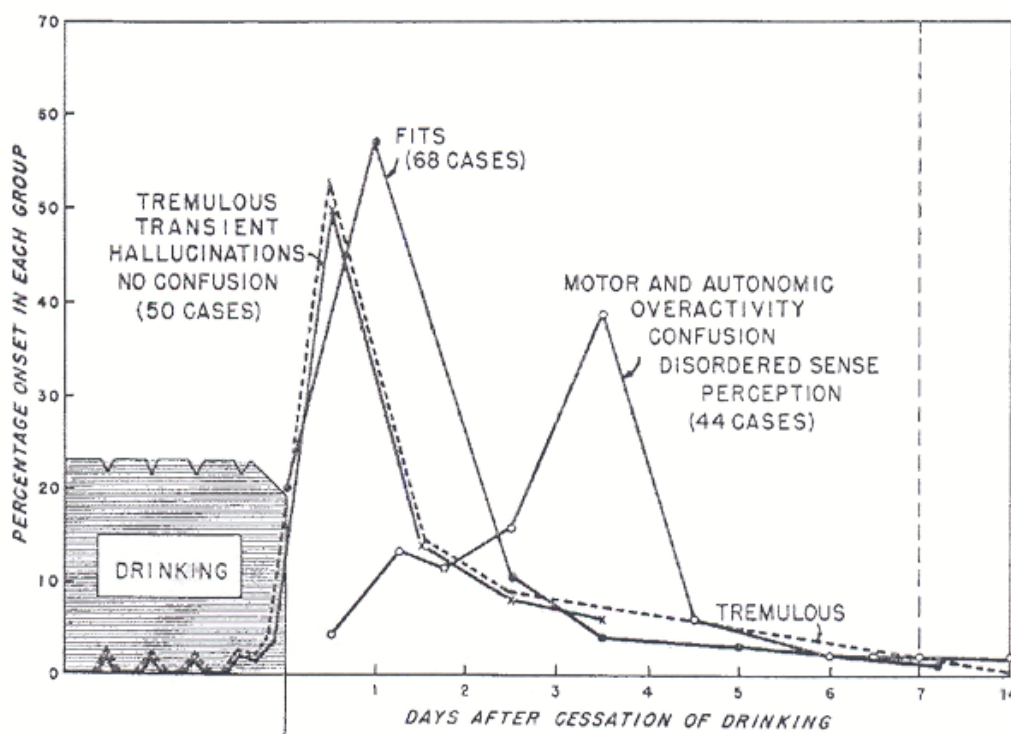


Figura 1. Relación temporal de los síntomas de abstinencia con el cese de la ingesta alcohólica¹⁵.

El temblor es una característica típica del síndrome de abstinencia. Es un temblor leve en reposo, que aumenta con la actividad y en periodos de agitación. Aparece a las pocas horas de suprimir la ingesta de alcohol y puede acompañarse de alteraciones de la percepción, ansiedad, irritabilidad, hiperactividad autonómica, náuseas, anorexia y vómitos. Estos síntomas alcanzan su máxima intensidad a las 24-36 horas de evolución para desaparecer luego paulatinamente^{15,29}. Puede persistir cierto grado de

hiperreactividad y temblor ligero hasta 7 días después del comienzo de los síntomas^{15,30}.

Las alteraciones de la percepción, en forma de alucinaciones, complican el cuadro anteriormente descrito en una proporción variable de casos, desde un 20 a un 46% dependiendo del tipo de estudio y población analizada^{15,30-32}. Las alucinaciones más frecuentes son las visuales en un 80% de los casos, seguida de las auditivas en un 50%. Estas últimas aparecen habitualmente en combinación. Son menos frecuentes las táctiles (3%) y las olfativas (1%)³⁰. En su forma más típica el enfermo malinterpreta el significado de sonidos, figuras o sombras cercanas, escucha voces o música inexistentes, o percibe formas animales o humanas distorsionadas¹⁵. Alrededor del 80% comienza en las primeras 48 horas de abstinencia, más frecuentemente después de las primeras 12 horas del cese de la ingesta¹⁵, y es excepcional que se prolonguen durante más de 3 días en aquellos enfermos que no desarrollan delirium tremens^{15,30}.

La abstinencia alcohólica se complica con crisis epilépticas en un 10-30% de los enfermos³⁰⁻³². La relación temporal de la abstinencia alcohólica con la aparición de las crisis sugiere que éstas están provocadas por el cese de la ingesta en individuos dependientes¹⁵, más que por efecto tóxico directo del alcohol, aunque se ha demostrado que éste también puede producir crisis epilépticas no relacionadas con la abstinencia^{33,34}.

Las crisis aparecen en las tres cuartas partes de los casos entre 7 y 48 horas después del cese o descenso de la ingesta alcohólica^{10,15,35}. Cuando

aparece una segunda convulsión, ésta sucede dentro de las 6 horas siguientes a la primera³³. En su forma más característica consisten en crisis tónico-clónicas generalizadas que aparecen en número de 1 a 6, en un 40 % de los casos aisladas, y rara vez evolucionan a status epiléptico (menos de un 5% en los estudios clásicos)^{15,33,35}. Sin embargo, si consideramos series de pacientes con status epiléptico, el síndrome de abstinencia alcohólica puede suponer hasta un 15% del global de los casos^{36,37}.

Cuando las crisis se presentan de esta forma en el contexto de una abstinencia, sin signos neurológicos focales y en ausencia de traumatismo craneal, no es necesaria la realización de estudios de imagen cerebrales adicionales^{38,39}. Dado que en la mayor parte de los casos son autolimitadas, no es precisa la administración de tratamiento anticomitial específico en casos no complicados⁴⁰.

Un pequeño porcentaje de casos desarrollará la forma más grave del síndrome de abstinencia alcohólica: el delirium tremens. Éste se caracteriza por la presencia de desorientación y confusión severas, incapacidad para la atención, alucinaciones visuales y auditivas vívidas y agitación psicomotriz que requiere en muchas ocasiones medidas físicas de contención. El cuadro puede acompañarse de hiperactividad autonómica con taquicardia, midriasis pupilar sudoración profusa y fiebre no atribuible a otra causa^{14,15,29,30}. El episodio de delirium no dura más de 72 horas en el 75-80% de los casos^{15,30}, y suele terminar de forma abrupta, con el enfermo alerta, lúcido, cansado y con amnesia para el episodio. Alrededor de un 8% puede durar más de 4 días, y

en raras ocasiones se ha descrito una recuperación gradual con recaídas que se puede prolongar hasta 31 días¹⁵.

6. VARIABILIDAD INDIVIDUAL

Como ya se ha comentado anteriormente, existe una variabilidad individual importante en cuanto al desarrollo de los fenómenos de tolerancia y dependencia al alcohol, así como en la aparición de abstinencia en un enfermo con dependencia del alcohol y aún en la presencia de convulsiones o delirium en el curso de una abstinencia.

En un estudio australiano se puso de manifiesto que el 14% de los pacientes con dependencia alcohólica experimentaban sudoración y un 9% temblor al día siguiente del cese de la ingesta alcohólica⁴¹. Dos series amplias de pacientes alcohólicos incluidos en programas de desintoxicación programada mostraron tasas bajas de complicaciones, resultando de interés que mantuvieran cifras similares a pesar de los 20 años transcurridos entre ambos: el 4 - 11% experimentaron alucinaciones, el 1 - 3% convulsiones y sólo un 0,1 - 1% desarrolló delirium tremens^{42,43}. Esto datos concuerdan con otro trabajo realizado también en una unidad de desintoxicación, en el que sólo un 10% de 487 enfermos con dependencia alcohólica presentaron una privación lo suficientemente intensa como para precisar medicación sedante⁴⁴. Por tanto, de forma global parece que el porcentaje de pacientes con dependencia alcohólica que presentan síndrome de abstinencia grave es bajo, y no se ha

modificado significativamente a lo largo del tiempo. Un estudio realizado en 1648 pacientes con dependencia alcohólica demostró que el riesgo de presentar a lo largo de su vida crisis epilépticas durante algún episodio de abstinencia es del 3% y el de desarrollar delirium tremens del 11%⁴⁵.

Cuando se analiza el subgrupo de pacientes con dependencia alcohólica que desarrollan síndrome de abstinencia alcohólica sigue observándose una variabilidad individual significativa en la aparición de eventos y en función del contexto en el que se desarrolle la deprivación. En los estudios que hacen referencia a series de enfermos procedentes de unidades de alcoholismo y servicios de Psiquiatría, donde la presencia de comorbilidad es baja, el riesgo de presentar crisis epilépticas se sitúa en el 10% y el de desarrollar delirium tremens entorno al 8%^{46,47}. Estas cifras cambian cuando analizamos enfermos hospitalizados en plantas de medicina, seleccionados ya en cuanto a gravedad, con abstinencias no programadas y frecuentemente con comorbilidad médica o quirúrgica añadidas. En estos escenarios se han comunicado frecuencias de crisis epilépticas del 15%³¹ y de delirium tremens entre un 14 y un 24%^{31,48}.

Parece evidente que sólo un pequeño porcentaje de pacientes alcohólicos desarrollan síndrome de abstinencia cuando cesan en la ingesta de alcohol, y que cuando ocurre, éste no se manifiesta de forma homogénea en todos los casos. Estas diferencias en la aparición de eventos podrían explicarse por factores ambientales relativos al patrón de abuso del alcohol (mayor gravedad en casos de consumo intenso y prolongado) y por la historia previa de complicaciones relacionadas con su consumo entre diferentes sujetos⁴⁵. Por

otra parte, es posible que existan diferencias interindividuales en la existencia de alteraciones en los sistemas de neurotransmisión descritos anteriormente, especialmente en los sistemas glutamérgico, gabérgico y de canales de calcio voltaje dependientes¹⁸⁻²¹, que pueden estar condicionadas por factores genéticos que confieren una susceptibilidad individual diferente en cada individuo²⁶. Finalmente, pueden identificarse factores clínicos predictores de eventos y gravedad en el curso de un síndrome de abstinencia alcohólica y que serán analizados más adelante.

7. ALTERACIONES ANALÍTICAS

7.1. Marcadores biológicos de consumo de alcohol

Los marcadores biológicos más comúnmente utilizados para la detección del consumo excesivo de alcohol son la gamma-glutamilttransferasa (GGT), la aspartato aminotransferasa (AST), la alanino aminotransferasa (ALT) y el volumen corpuscular medio (VCM). Las transaminasas y la GGT actúan también como indicadores de daño hepático, si bien ambos pueden elevarse en ausencia de necrosis celular o daño hepático significativo⁴⁹. Sus valores en sangre pueden alterarse por motivos diferentes al alcohol, como ocurre en enfermedades hepáticas, ingesta de fármacos, obesidad, enfermedades musculares, déficits vitamínicos, etc. Otros factores como la edad pueden modificar sus niveles. Así, tanto la GGT como las transaminasas se muestran poco sensibles para la detección del consumo de alcohol por debajo de los 30

años^{50,51}, mientras que pierden especificidad en mayores de 70 años⁵². Todos estos factores condicionan su utilidad como marcadores de alcoholismo, generando buena cantidad de falsos positivos y de falsos negativos en su interpretación. Los estudios realizados muestran una sensibilidad para detectar consumo excesivo de alcohol para la GGT de 30-65%, con una especificidad del 50-80%^{53,54}. El VCM es menos sensible (50%), aunque más específico (90%)^{54,55}. Las transaminasas, y más concretamente el cociente AST/ALT, son probablemente el marcador menos sensible de los tres (13%), aunque su especificidad es del 90%⁵⁶. Como consecuencia de lo expuesto, se deduce que muchos pacientes alcohólicos no serán detectados en función de criterios analíticos (falsos negativos), y que por otra parte estos marcadores estarán elevados en una importante cantidad de sujetos con enfermedades no relacionadas con el alcohol (falsos positivos). Por tanto su utilidad en este escenario puede considerarse limitada, aunque algún trabajo ha comunicado mejores resultados cuando se utilizan en combinación⁵⁷.

Frente a estos marcadores clásicos se ha utilizado más recientemente la determinación de la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). El mecanismo por el que el alcohol eleva esta isoforma de la transferrina no se conoce del todo, pero parece relacionado con el aumento de la actividad de la sialidasa hepática y la disminución de la función de las glicosil transferasas, todo ello mediado por el alcohol⁵⁸. Su eficacia como señal de la ingesta crónica de alcohol no aporta beneficios significativos respecto a los marcadores clásicos, a lo que se une el inconveniente de su menor disponibilidad⁵⁰.

La respuesta de estos marcadores biológicos de ingesta de alcohol a los cambios de los patrones de consumo es desigual. Así, la GGT comienza a descender en la primera semana de abstinencia, mientras que el VCM responde con mayor lentitud, por lo que no puede utilizarse como marcador de consumo o abstinencia reciente⁵⁹. En cambio la CDT sí es muy eficaz en la detección de la ingesta reciente, siendo sensible a cambios en los patrones de ingesta de los 15 días previos a su determinación, lo que le confiere un valor significativo en la monitorización de la abstinencia en enfermos en tratamiento de deshabitación^{56,60}.

Aún con los problemas derivados de su falta de sensibilidad y especificidad, estos marcadores están elevados en la mayoría de los casos de síndrome de abstinencia alcohólica, como corresponde a enfermos con dependencia alcohólica que consumen grandes cantidades de alcohol, y así se ha registrado en varios estudios^{30,32,48,61-63}. Es más controvertida su relación con la evolución clínica del síndrome de abstinencia alcohólica, la cual será analizada más adelante cuando se estudien los factores que condicionan el desarrollo del síndrome de deprivación alcohólica.

7.2. Parámetros hematológicos

El etanol es capaz de provocar la aparición de anemia, trombopenia y leucopenia por diversos mecanismos, así como de inducir la aparición de macrocitosis periférica debido a un efecto tóxico directo sobre los precursores medulares y por interferencia en la utilización de folatos⁶⁴. Todos estos hallazgos han sido también descritos en enfermos con síndrome de deprivación

alcohólica^{30,61,62}. En el caso de la cifra de leucocitos, también se ha comunicado la presencia de leucocitosis en los casos más graves, en respuesta a situaciones de stress grave en enfermos con delirium tremens³⁰.

7.3. Alteraciones electrolíticas

La primeras series descriptivas de pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica que incluyeron parámetros analíticos ya describieron la presencia frecuente de hipopotasemia en estos enfermos³⁰. Así, se ha documentado un descenso inicial significativo de los niveles de potasio, que no se acompaña de un aumento de la kaliuresis, con normalización al final del episodio de privación^{65,66}. Incluso se ha sugerido que su presencia puede ser de ayuda diagnóstica en el diagnóstico del síndrome de abstinencia⁶⁷. Los motivos por los que se produce esta alteración no son bien conocidos. Un paciente alcohólico puede desarrollar depleción de potasio por varios mecanismos: déficit de ingesta, diarrea, vómitos, o una combinación de estos factores. No obstante, estos procesos no están siempre presentes en el síndrome de abstinencia, por lo que parecen existir otras causas. Se ha sugerido la existencia de un estado de hiperhidratación como responsable⁶² y, más probable, que esté mediada por el exceso de catecolaminas que se produce en estos enfermos, las cuales mediarían un efecto beta-adrenérgico que favorecería el paso del potasio al compartimento intracelular⁶⁶. Esta hipótesis indica que la hipopotasemia no predispone al delirium tremens, como se planteó en las primeras descripciones clínicas⁶⁵. Por el contrario, los pacientes con síndrome de abstinencia de mayor gravedad, con mayor riesgo de

evolucionar a delirium, tendrían mayores concentraciones de catecolaminas circulantes y por tanto menores concentraciones de potasio⁶⁸. Las repercusiones de esta depleción de potasio pueden ser potencialmente graves, ya que la hipopotasemia puede producir debilidad muscular, parálisis franca y ser responsable de arritmias graves⁶⁹.

También se han descrito alteraciones en los niveles de otros electrolitos, principalmente del sodio y el magnesio. El balance de sodio en estos enfermos esta condicionado fundamentalmente por otros fenómenos asociados a la deprivación, como vómitos, diarrea, fluidoterapia, etc. No obstante, algún estudio ha demostrado la existencia de un balance positivo de sodio en enfermos con abstinencia alcohólica, atribuido a elevaciones en los niveles de aldosterona durante la deprivación⁷⁰. Otro estudio ha encontrado niveles bajos de sodio que han relacionado con una hipotética elevación de los niveles de hormona antidiurética⁶².

Los enfermos alcohólicos tienen tendencia a desarrollar depleción de magnesio, que se produce como consecuencia del déficit de ingesta que concurre con frecuencia en estos casos y del efecto directo que ejerce el alcohol sobre el riñón, aumentando su eliminación por esta vía⁶⁹. Si bien se ha demostrado que la presencia de hipomagnesemia o la suplementación rutinaria de magnesio no influyen en el curso de la abstinencia alcohólica⁷¹, su presencia puede favorecer la aparición de debilidad, irritabilidad, náuseas, vómitos y taquicardia, síntomas todos ellos presentes en el cuadro de abstinencia alcohólica “per se”.

8. FACTORES PRONÓSTICO

Cuando se habla de factores pronóstico en el síndrome de privación alcohólica se alude a aquellos indicadores clínicos que condicionan un evolución desfavorable. En este sentido y dentro del espectro de manifestaciones clínicas del síndrome, podemos diferenciar dos categorías en cuanto a complicaciones. De un lado se entiende que la forma más grave de abstinencia es el delirium tremens, y por tanto podemos valorar los factores que aumentan el riesgo de desarrollarlo en un paciente con dependencia alcohólica que ha cesado en la ingesta de alcohol o bien ya ha iniciado la forma menor del síndrome de abstinencia. De otro lado podemos diferenciar aquellos factores que favorecen la aparición de complicaciones somáticas asociadas al síndrome de abstinencia, y que pueden condicionar el fallecimiento del enfermo.

Dado que la mayor parte de las complicaciones graves del síndrome de abstinencia alcohólica se producen en enfermos con delirium tremens, es lógico que varios de estos determinantes de pronóstico, tanto de la aparición de delirium como de supervivencia del episodio de privación, coincidan o estén relacionados entre sí. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, y de cara a realizar un estudio pormenorizado de la literatura científica existente al respecto, puede resultar útil su separación. Por otra parte, desde el punto de vista de un médico clínico, es tan interesante la categorización de los factores que llevan a un paciente a desarrollar un síndrome mayor de abstinencia alcohólica, debido a las implicaciones que conlleva en cuanto a vigilancia y

tratamiento, como el realizar un análisis de los factores que condicionan la supervivencia de estos enfermos.

8.1. Sexo

El consumo de alcohol es más frecuente e intenso en varones^{1,2}, debido a costumbres y condicionamientos socioculturales. Es lógico pues que este hábito se traduzca en un predominio del sexo masculino en los enfermos con dependencia alcohólica y por tanto también en los casos de síndrome de abstinencia alcohólica. Así, las series publicadas de síndrome de deprivación alcohólica indican un porcentaje de varones entre un 70 y un 90%^{31,44,46-48,62,72,73}, con pequeñas diferencias que probablemente obedecen al tipo de población estudiada. En España se han comunicado cifras en dos estudios del 82 y 94%^{32,74}.

Se ha sugerido que las mujeres presentan una mayor predisposición a sufrir los efectos somáticos indeseables que produce el alcohol; ante la ingesta de cantidades similares de alcohol muestran concentraciones más elevadas de alcohol en sangre y tejidos que los hombres, debido a una menor actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa gástrica y a diferencias en el volumen de distribución del alcohol en el organismo en función de su insolubilidad en el tejido graso^{75,76}. Cabría esperar, por tanto, diferencias en cuanto a la presentación clínica y pronóstico del síndrome de abstinencia alcohólica en lo referente al género. Sin embargo, ningún estudio ha relacionado el sexo con el riesgo de desarrollar delirium tremens. Por otra parte, el único trabajo que ha valorado específicamente las diferencias relativas al sexo en la abstinencia

alcohólica no encontró diferencias en cuanto a la duración de los síntomas, presencia de comorbilidad asociada o el riesgo de fallecer, aunque sí describe la existencia de pequeñas diferencias analíticas y en el patrón de consumo de alcohol (inicio del abuso de alcohol más precoz en hombres) y una menor frecuencia de crisis epilépticas en mujeres⁷³.

8.2. Edad

El envejecimiento progresivo de la población, y con ello el aumento del abuso y dependencia del alcohol en grupos de edad avanzada, hace previsible un aumento progresivo de los casos de síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes de mayor edad en el futuro^{77,78}. Parece razonable por otra parte, esperar que la edad avanzada favorezca la aparición de complicaciones en el curso de una privación alcohólica, debido a una mayor duración del abuso del alcohol, una elevada comorbilidad médica, la presencia de déficits cognitivos de base y a una mayor sensibilidad a los efectos secundarios del tratamiento sedante. Sin embargo, los diferentes trabajos que han valorado esta hipótesis arrojan diferentes conclusiones a este respecto.

Dos estudios retrospectivos encontraron una mayor intensidad y duración de los síntomas de abstinencia en enfermos mayores de 60 años, además de mayor frecuencia de deterioro cognitivo y necesidad de elevadas dosis de benzodiazepinas comparado con pacientes más jóvenes^{79,80}. Otra cohorte de mayor tamaño (284 pacientes), también retrospectiva, señala que no existen diferencias en la gravedad inicial y máxima de los síntomas de abstinencia ni en la dosis total de benzodiazepinas administrada en función de la edad. Sin

embargo los enfermos mayores de 60 años en este estudio presentaban un mayor riesgo de delirium (de cualquier etiología), letargia y de deterioro funcional durante el ingreso⁸¹. El único trabajo prospectivo realizado sobre este punto, no encontró relación entre la edad y el riesgo de desarrollar delirium tremens ni tampoco con la gravedad de los síntomas de abstinencia⁴⁶.

Todos los estudios anteriormente referidos han sido realizados en unidades especiales de alcoholismo, en ambientes controlados y especializados en deshabitación alcohólica, por tanto en pacientes con bajos índices de comorbilidad médica o quirúrgica añadida. Por tanto estas conclusiones podrían no ser aplicables a enfermos hospitalizados con problemas médicos agudos. En este sentido, un estudio observacional llevado cabo en un hospital general mostró un mayor riesgo de complicaciones, definidas como crisis, alucinaciones o delirium, en pacientes mayores de 70 años³¹.

En conclusión, no existe evidencia clara de que las manifestaciones clínicas de la abstinencia alcohólica sean más graves en los enfermos de edad avanzada. Sin embargo, diversas observaciones apuntan a que ciertas complicaciones podrían ser más frecuentes en este grupo de edad, como un mayor deterioro funcional y cognitivo ligado al episodio de deprivación. Esta circunstancia podría estar condicionada por la elevada comorbilidad que suelen presentar estos pacientes, lo que unido al ingreso por abstinencia alteraría su débil equilibrio de salud^{81,82}. Por otro lado, parte de las diferencias observadas podrían relacionarse con efectos de las benzodiazepinas administradas, a las que los enfermos de mayor edad son más susceptibles debido a alteraciones

en su farmacocinética, y quizás una mayor respuesta mediada por neuroreceptores^{81,83}.

8.3. Factores relacionados con el hábito alcohólico. Hipótesis de “kindling”

Varios estudios señalan que el riesgo de desarrollar delirium o convulsiones durante el síndrome de abstinencia alcohólica aumenta con la toma de elevadas cantidades de alcohol durante prolongados periodos de tiempo. Es decir, que los pacientes con más años de dependencia alcohólica y hábito de ingesta más intenso tienen un riesgo aumentado de presentar un síndrome de privación complicado^{10,45,84-87}. Sin embargo no todos los trabajos han podido relacionar la cantidad de alcohol diaria⁴⁶, el número de días de ingesta excesiva en el mes previo a la abstinencia^{46,47}, o la duración del hábito alcohólico^{62,88-90} con el riesgo de aparición de delirium o convulsiones. Otro estudio encontró una mayor gravedad en los síntomas de delirium en relación con la toma de elevadas cantidades de alcohol pero no con la duración del hábito⁹¹. Estas discrepancias podrían explicarse por las dificultades existentes en la cuantificación de la ingesta cuando ésta es referida por el propio enfermo, frecuentemente infravalorada, y por la naturaleza retrospectiva de muchos de los trabajos. Por otra parte, en series de casos de consumo medio muy elevado podría verse comprometido el descubrimiento de diferencias por encima de un determinado umbral.

La hipótesis de “kindling” es un fenómeno neurofisiológico descrito inicialmente en animales, que sugiere que la estimulación de baja intensidad

repetida de determinadas estructuras cerebrales produce una adaptación electrofisiológica progresiva que puede condicionar el desarrollo de crisis epilépticas⁹². No existe un sinónimo claro en castellano para esta palabra y en la literatura aparece siempre en su acepción inglesa, aunque podríamos traducirla como hipótesis de facilitación. Se ha propuesto que esta hipótesis podría explicar algunos aspectos relacionados con la intensidad del síndrome de abstinencia alcohólica. Según este modelo, la existencia de episodios repetidos de intoxicación etílica y abstinencia, asociados a un umbral disminuido de convulsiones y excitabilidad del sistema nervioso central, servirían de estímulo a este proceso de adaptación de estructuras subcorticales, especialmente el sistema límbico, el hipotálamo y el tálamo. De esta forma, la gravedad de los síntomas de la abstinencia aumentaría con la repetición de los eventos, condicionando el desarrollo de convulsiones y delirium tremens⁸⁷.

Existe una considerable controversia en la literatura acerca de la importancia del fenómeno de “kindling” en el síndrome de abstinencia alcohólica. La mayor parte de los estudios clínicos han descrito que la repetición de episodios de desintoxicación y abstinencia predispone a desarrollar complicaciones en futuros casos de privación alcohólica, tanto en lo que se refiere a la aparición de convulsiones^{43,45,89} como de delirium tremens^{47,62,93}. Siguiendo esta línea, varios trabajos indican que el haber presentado una abstinencia previa complicada o delirium tremens, predispone a sufrir delirium en futuras privaciones alcohólicas^{42,45,62,93}. Sin embargo otros autores no han encontrado relación entre el número de desintoxicaciones

previas y la severidad de los síntomas de abstinencia^{46,90}, ni entre el número de síndromes de abstinencia sufridos con la aparición ulterior de convulsiones o delirium^{31,90}, ni tampoco entre el haber padecido delirium tremens con el riesgo de desarrollarlo de nuevo en futuros episodios de abstinencia^{46,48,88}.

Existen diferencias metodológicas entre los diferentes estudios que dificultan la comparación de los resultados. La mayoría de los estudios son retrospectivos, y muchas veces la información presente depende de la colaboración o de los recuerdos del enfermo^{45,90}. No siempre se especifica la utilización definiciones estandarizadas de delirium tremens (ej. DSM-IV)^{46,62} y rara vez se realizan evaluaciones ciegas de factores de riesgo⁹³. Por otra parte, las fuentes de casos de abstinencia incluyen en unas ocasiones exclusivamente unidades de desintoxicación alcohólica^{46,62,93}, a veces con muy pocos enfermos⁹³, y en otras plantas de hospitalización general en las que la presencia de comorbilidad puede condicionar los resultados^{31,48}. Por todo ello, se puede concluir que no existen datos fiables en la actualidad que aclaren el papel de la hipótesis de kindling en la patogenia del síndrome de abstinencia alcohólica.

8.4. Constantes físicas

La intensidad de la hiperactividad autonómica que se produce en el síndrome de abstinencia alcohólica condiciona la presencia de elevaciones tanto en la tensión arterial sistólica como en la diastólica^{94,95}. Sin embargo la forma en que este aspecto se refleja en la práctica clínica es variable. Así, en la serie descriptiva más amplia que ha estudiado las cifras de tensión arterial en

estos enfermos, el 25% de casi 400 casos de síndrome menor de privación presentaban tensión arterial sistólica mayor o igual a 160 mmHg al ingreso y el 42% lo hacían en algún momento de su evolución. Las mismas cifras respecto a una tensión arterial diastólica mayor o igual a 100 mmHg eran de 35 y 54% respectivamente. En los casos de delirium tremens estos valores resultaron más elevados pero tampoco afectaron a todos los enfermos. El 37% de alrededor de 500 pacientes presentaba tensión arterial sistólica superior o igual a 160 mmHg al ingreso y el 66% en algún momento de su evolución, mientras que respecto a una tensión arterial diastólica superior o igual a 100 mmHg estos valores eran 43 y 70% respectivamente. Es de interés señalar que en el mismo trabajo se reseña que un 20% de los casos de síndrome menor y hasta un 25% de los casos con delirium tremens presentaban una tensión arterial sistólica menor o igual a 110 mmHg en algún momento de su evolución³⁰. Otro estudio encontró cifras de presión arterial superior a 140/90 mmHg en un 20% de pacientes con síndrome menor de abstinencia⁴². En otro trabajo, aunque con pocos enfermos, no se observó un incremento de la tensión arterial media en pacientes con delirium tremens⁹⁶. En cualquier caso, cuando se produce una elevación de la presión arterial en el contexto de la abstinencia alcohólica, ésta es transitoria, y vuelve a sus valores previos cuando remiten los síntomas de abstinencia^{97,98}.

Algo parecido ocurre con la temperatura y la frecuencia cardiaca. La presencia de taquicardia y elevación ligera de la temperatura se consideran signos clásicos de la abstinencia alcohólica^{13,15}, aunque su presencia no es constante. Si bien pueden aparecer frecuencias cardiacas superiores a 90

latidos por minuto en el 65-90% de los casos^{30,80,93,96}, se observan taquicardias superiores a 120 en sólo el 5% de los casos de síndrome menor y el 37% de los de delirium³⁰. Respecto a la temperatura, es raro observar elevaciones superiores a 38°C, aunque se han descrito hasta en un 10% de los casos de síndrome menor y en el 35% de los delirium³⁰.

Como se ha señalado, la presencia de hipertensión no es constante en estos enfermos, y lo mismo sucede con la frecuencia cardiaca y la temperatura. Existen no obstante algunos estudios que han analizado cuál es su influencia en la evolución de la abstinencia alcohólica, con resultados no concluyentes. En un trabajo sobre factores de riesgo de aparición de delirium tremens, los enfermos con síndrome de abstinencia que evolucionaron a síndrome mayor, presentaron valores medios de presión arterial menores que los que no lo desarrollaron. Sin embargo, este factor no resultó significativo en el modelo multivariante final, que incluyó otros predictores de delirium⁴⁸. En contraste, en otro trabajo, la presencia de una tensión arterial sistólica superior a 145 mmHg al ingreso en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica se consideró como factor de riesgo independiente de aparición de delirium. Sin embargo, no se observó relación con otros signos vitales como la temperatura o la frecuencia cardiaca⁹³. Otra serie mostró que la presencia de taquicardia superior a 120 latidos por minuto al ingreso se asociaba al desarrollo de síndrome mayor de privación, aunque no se estudió la influencia de la tensión arterial ni de la temperatura⁴⁷. Finalmente, también se ha propuesto que la taquicardia superior a 93 latidos por minuto en las primeras 48 horas de

evolución de la abstinencia es un factor de riesgo para la aparición de crisis epilépticas⁹⁹.

Por tanto, existen datos que vinculan la presencia de hipertensión y taquicardia al inicio de la abstinencia con el desarrollo de delirium tremens, si bien son escasos los trabajos que han valorado este aspecto. No está claro pues cuál es el papel de las constantes vitales en la evolución clínica del síndrome de abstinencia alcohólica.

8.5. Parámetros analíticos

El posible papel que juega la disfunción hepática en la patogenia del síndrome de abstinencia es controvertido. Ya se ha señalado que si bien las transaminasas y la GGT actúan como indicadores de daño hepático, ambos pueden elevarse en ausencia de necrosis celular o daño hepático significativo⁴⁹. Por otra parte, es bien sabido que los valores de transaminasas no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica^{100,101}. Estas circunstancias limitan su valor teórico como marcadores evolutivos del síndrome de abstinencia alcohólica. No obstante existen varios trabajos que han valorado su posible influencia en el curso de la abstinencia, en general con resultados no concluyentes.

Se ha descrito una relación temporal entre el curso del delirium tremens y un incremento en los niveles de transaminasas en los primeros trabajos que analizaron este punto^{30,102}. Estos datos hicieron pensar que existía una relación entre el grado de disfunción hepática, medido en la elevación de estas enzimas

y la importancia y duración de los síntomas de abstinencia, y que por tanto podría constituir un factor pronóstico en el curso del síndrome de privación alcohólica. Sin embargo, esta relación no se ha documentado en otros estudios^{48,103}. Esta disparidad de resultados podría explicarse por las diferentes poblaciones incluidas en los trabajos. Así, la presencia de una proporción significativa de pacientes con hepatopatía avanzada u otras patologías importantes en alguno de los trabajos podría haber condicionado los valores de transaminasas y otras pruebas hepáticas^{30,102}. Existen otros trabajos más recientes que aportan datos indirectos que sugieren que los valores elevados de transaminasas podrían predecir la evolución de la abstinencia alcohólica hacia fases más graves, si bien no incluyen análisis de regresión logística^{104,105}. Sólo un estudio ha encontrado relación entre valores elevados de ALT y GGT y el desarrollo de delirium tremens. Sin embargo se trata de una muestra pequeña (19 delirium sobre 159 pacientes en desintoxicación), y el trabajo no incluye un análisis multivariante⁶². En otro estudio sobre 200 enfermos con 48 casos de delirium procedentes de un servicio de Medicina Interna, y por tanto con presencia significativa de comorbilidad médica, las alteraciones de transaminasas no se relacionaron con la aparición de delirium en los análisis univariante y multivariante⁴⁸.

En conclusión, a las características de las transaminasas como malos indicadores de la magnitud del daño hepático, se une la diversidad de poblaciones estudiadas en cuanto a sus características basales y procedencia, lo que dificulta la interpretación de los resultados de los diferentes trabajos. No obstante, las mismas contradicciones que se aprecian en esos resultados

hacen pensar que, en cualquier caso, el papel que pueden jugar las alteraciones de las pruebas hepáticas en el curso de la abstinencia alcohólica no debe ser muy importante. Otros marcadores que han demostrado ser indicadores de la capacidad de síntesis hepática y por tanto de su funcionamiento, como la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina¹⁰⁶, tampoco se han relacionado con el riesgo de desarrollar delirium tremens^{48,62,63}.

Existen por otra parte datos escasos y puntuales sobre la influencia de otros parámetros analíticos en el curso de la abstinencia alcohólica. En un estudio se relacionó la existencia de anemia (Hemoglobina menor de 12 gr%) con una mayor severidad y duración de los episodios de delirium⁹¹. Este hallazgo contradice los resultados de otro trabajo en el que no se observaron alteraciones hematológicas en estos pacientes¹⁰⁷. Es probable que este dato refleje más la presencia de patología orgánica subyacente en el enfermo alcohólico, como desnutrición u otras enfermedades, que una característica intrínseca del síndrome de deprivación alcohólica. No se han observado diferencias clínicamente significativas en cuanto a otras determinaciones realizadas al inicio de la abstinencia, como el sodio, glucosa, urea, creatinina, o el volumen corpuscular medio, respecto a la incidencia posterior de delirium tremens^{48,62,63}.

Ya se ha señalado que la hipopotasemia es frecuente en estos pacientes y que existen teorías patogénicas que vinculan su presencia con grados más severos de síndrome de abstinencia⁶⁵⁻⁶⁸. Sin embargo no se ha demostrado

que los valores bajos de potasio determinen un mayor riesgo de desarrollar delirium tremens. Sólo un estudio, el cual no incluye un análisis de regresión logística multivariante, ha concluido que la hipopotasemia confiere un riesgo de presentar episodios más graves de privación⁶², hallazgo que no se ha confirmado en otros trabajos^{48,91}. Es posible que estas contradicciones en los resultados indiquen que la hipopotasemia no es causa de la privación alcohólica sino más bien una consecuencia, no sólo de las pérdidas de electrolitos que por sudoración y vómitos pueden ocurrir en la abstinencia, sino también de una mayor concentración de catecolaminas circulantes en los enfermos más graves^{68,91}.

8.6. Comorbilidad

Es bien conocido que la presencia de enfermedades orgánicas subyacentes influye en la evolución del síndrome de privación alcohólica, y que puede condicionar un aumento del riesgo de fallecer¹⁰⁸. Es más difícil valorar la medida exacta de su influencia puesto que el abanico de poblaciones en las que se ha estudiado la abstinencia alcohólica y su procedencia es muy amplio. Muchos estudios sobre privación se han realizado en unidades de desintoxicación alcohólica, mayoritariamente unidades de psiquiatría, en grupos seleccionados de pacientes con poca comorbilidad y enfermedades agudas concomitantes, o en todo caso de perfil diferente al que constituye nuestra práctica clínica habitual^{45-47,62,79,80,93,109}. En nuestro medio, estos enfermos son mayoritariamente atendidos en plantas de hospitalización convencional, donde además es frecuente que la abstinencia alcohólica

complique la propia enfermedad de ingreso, ya sea en un contexto médico o quirúrgico. Para analizar correctamente la importancia de estos factores, es conveniente diferenciar entre la influencia que presentan en la evolución de la abstinencia alcohólica los siguientes factores: enfermedades crónicas estables, enfermedades agudas concomitantes y el ingreso hospitalario.

A pesar de que se reconoce en varios trabajos una significativa presencia de enfermedades crónicas en estos enfermos^{45,46,91,93,109}, es poco conocida la influencia de las mismas en la evolución del cuadro clínico, y pocos trabajos la han analizado. En uno de ellos no se encontró relación entre la existencia de patología antigua, como hipertensión, antecedentes de traumatismo craneal, úlcera duodenal o enfermedad hepática, y el desarrollo de delirium tremens⁹¹. Su carácter retrospectivo hace posible que no incluyese todos los antecedentes médicos de los enfermos, lo que limita la interpretación de resultados. Este resultado contrasta con otro estudio en el que la presencia de antecedentes médicos relacionados con el abuso del alcohol (enfermedad hepática, pancreatitis, cardiopatía, gastritis y neuropatía periférica) aumentaba 2 veces el riesgo de gravedad de la abstinencia⁴⁵. En otro trabajo de casos y controles que utilizó el índice de comorbilidad de Charlson para valorar este punto, se describen valores más altos de dicho índice en los pacientes que presentaron delirium tremens. Sin embargo, el punto de corte utilizado fue muy bajo (índice de comorbilidad > 1), lo que resta significación clínica al resultado. En cambio, cuando en el mismo estudio se analizó la influencia de enfermedades crónicas comunes (diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad coronaria, EPOC), éstas no se asociaron con el riesgo de presentar delirium⁹³.

Sí existe más unanimidad en la literatura acerca de la importancia de la coexistencia de enfermedades orgánicas agudas en la evolución clínica del síndrome de abstinencia alcohólica hacia sus formas más graves. Si bien esta conclusión se desprende ya de los trabajos realizados en unidades de desintoxicación alcohólica y psiquiatría, donde la incidencia de patologías agudas no es muy elevada^{45,47,90}, también se observa en los estudios provenientes de áreas de hospitalización general, que probablemente reflejan mejor la realidad de nuestro medio. Así, dentro de estos últimos, se ha descrito que la presencia de enfermedades agudas concurrentes, como infecciones, especialmente neumonía y bronquitis, hepatopatía aguda o descompensación de una preexistente, hipoxia, patología aguda del SNC, etc, aumentan el riesgo de que la abstinencia evolucione a delirium tremens y que la duración de éste sea mayor^{45,48,90,91,108,110}. En el único de estos estudios que incluye un análisis multivariante, la presencia de una enfermedad aguda concomitante fue el mejor predictor de evolución a delirium tremens de entre todas las variables analizadas⁴⁸. La patogenia de esta relación no está clara. Muchas de estas enfermedades pueden por si mismas cursar con síndrome confusional y con síntomas parecidos a los de la abstinencia alcohólica, por lo que podrían sumarse al cuadro clínico y en ocasiones dificultar su diferenciación. Por otro lado, es posible que estas patologías produzcan un aumento del tono simpático que se añada al propio de la abstinencia alcohólica, condicionando su evolución hacia formas más graves⁴⁸.

La importancia de la hospitalización per se, por motivos médicos o quirúrgicos, en la incidencia y severidad del síndrome de abstinencia alcohólica

ha sido poco valorada en las series de pacientes con privación, debido a que en su mayor parte los casos provienen de unidades de alcoholismo o psiquiatría, como ya se ha comentado. En los estudios de prevalencia de alcoholismo en pacientes ingresados, y por tanto con riesgo de desarrollar abstinencia, se han descrito cifras del 15-25% de dependencia del alcohol^{4,5}. Cuando estos datos se analizan por servicios de ingreso, se alcanzan porcentajes que van desde un 12% en pacientes ginecológicas, hasta un 25% en pacientes médicos o quirúrgicos y un 30% en enfermos procedentes de unidades de psiquiatría¹¹¹. En un estudio australiano sobre una muestra de 2046 pacientes ingresados en un hospital general, se estimó que el 8% presentaba riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia alcohólica. De estos pacientes, el 8% presentaron crisis epilépticas o alucinaciones durante el ingreso¹¹². De forma paralela se ha descrito una incidencia de privación alcohólica del 16% en pacientes postquirúrgicos, y hasta un 31% en enfermos traumatológicos con alcoholismo crónico^{113,114}. No sólo la incidencia, sino también la severidad de la abstinencia está aumentada en estos enfermos. La gravedad de la abstinencia es aproximadamente 4 veces mayor después de una intervención quirúrgica o un traumatismo que en pacientes psiquiátricos^{115,116}, y constituye una de las causas más importantes de ingreso en la unidad de cuidados intensivos en pacientes quirúrgicos¹¹⁷. En estas unidades puede favorecer un aumento de la estancia y por tanto también de la gravedad de la privación^{113,114,116}.

Más allá de la confirmación de que el síndrome de abstinencia en pacientes hospitalizados es frecuente y agrava su evolución clínica, pocos trabajos han

analizados los factores de riesgo de desarrollar delirium en este grupo de enfermos. Sólo un estudio realizado en enfermos traumatológicos concluyó que la edad superior a 40 años, la raza blanca y el mecanismo de lesión (quemadura), aumentaban el riesgo de presentar deprivación mayor. Sin embargo, no consideró la posible influencia de otras variables de interés clínico, como la comorbilidad, antecedentes de abstinencia, analíticas, etc, y sobre todo, aquellos factores que puedan ser modificables, y por tanto capaces de reducir el riesgo de progresión del cuadro clínico¹¹⁸.

8.7. Tratamiento

El tipo de tratamiento utilizado se tiene en cuenta en pocas ocasiones como variable a considerar en el riesgo de presentar delirium tremens, en las series de pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica^{72,80,90}. En estos casos, la naturaleza retrospectiva de los trabajos hace difícil la interpretación de los resultados, dado que no se emplean escalas de gravedad de síntomas ni se especifican las dosis utilizadas. Sin embargo existen evidencias provenientes de varios ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran la utilidad de determinados fármacos, especialmente de las benzodiacepinas, en la prevención de las crisis epilépticas y el delirium tremens en estos enfermos. Este hecho ha favorecido que el tratamiento de la abstinencia alcohólica, principalmente en el mundo anglosajón, esté estandarizado en lo que se refiere al tipo de fármaco empleado, lo que ha determinado que este parámetro no se contemple como variable de riesgo de delirium en las cohortes de enfermos con deprivación.

Las benzodiacepinas son los fármacos más estudiados en el tratamiento del síndrome de privación alcohólica. Dos metaanálisis y dos revisiones sistemáticas concluyeron que son superiores a placebo en el tratamiento de los síntomas de la abstinencia alcohólica, se asocian a una disminución significativa del riesgo de sufrir crisis epilépticas y previenen el desarrollo de delirium tremens¹¹⁹⁻¹²². Aunque existen controversias respecto a cuál es más eficaz, se recomienda el uso de benzodiacepinas de vida media larga^{121,123,124}. La heterogeneidad de los trabajos impide sacar conclusiones respecto a su superioridad en términos de efectividad o seguridad comparada con otros fármacos sedantes, si bien no parecen existir diferencias importantes en cuanto al grado de control de síntomas en la abstinencia¹²².

El clometiazol se ha utilizado en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica principalmente en Europa. Su uso no ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos, lo que sin duda ha condicionado que la información disponible sobre su eficacia procedente de ensayos clínicos sea limitada. No obstante, existen evidencias de que es superior a placebo en el control de los síntomas de abstinencia^{125,126}, y de que previene la aparición de delirium tremens^{127,128}. No existen trabajos que hayan valorado específicamente su efecto preventivo sobre la aparición de crisis epilépticas en estos enfermos. Cuando se ha comparado con las benzodiacepinas en el control de los síntomas del síndrome menor de privación alcohólica, los resultados han sido similares^{129,130}.

Otros fármacos como los neurolepticos o los betabloqueantes, pueden ser utilizados para el control de los síntomas de la abstinencia, generalmente como adyuvantes a las benzodiazepinas, si bien no se ha demostrado que tengan un efecto protector de la aparición de crisis epilépticas o delirium tremens^{119,131,132}. Por ello, no se recomienda su uso como monoterapia en estos enfermos^{119,121,122}. Más recientemente, se han comunicado resultados favorables respecto a la eficacia de otros medicamentos como la carbamacepina¹³³, el ácido valproico¹³⁴, el ácido gammahidroxibutírico¹³⁵, la gabapentina¹³⁶ o el baclofen¹³⁷ sobre el control de los síntomas de la abstinencia leve-moderada. Sin embargo el tamaño de los mismos impide por el momento sacar conclusiones sobre si previenen las crisis o el delirium tremens.

El alcohol, como es lógico, alivia las manifestaciones iniciales de la abstinencia alcohólica. Esta circunstancia ha propiciado su uso en la prevención y el tratamiento del síndrome de privación alcohólica, tanto en formulación oral como intravenosa. 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 fármaco¹³⁸⁻¹⁴⁰. En el único estudio con grupo control realizado, el alcohol no previno el desarrollo de crisis ni delirium tremens¹⁴¹. Su utilización en el ambiente hospitalario no sigue en muchas ocasiones unas directrices estrictas, lo que lleva a su empleo en situaciones en las que está dudosamente indicado¹⁴²⁻¹⁴³. Como consecuencia, se ha señalado la necesidad de implantar medidas de control respecto a su uso en este ámbito¹⁴³, y se ha desaconsejado su empleo en pacientes críticos¹⁴⁴. 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 estricto que debe incluir la monitorización de sus niveles plasmáticos cuando se utiliza por vía endovenosa. No obstante, en la actualidad continúa utilizándose, especialmente en plantas de hospitalización quirúrgica¹⁴⁵, y existen protocolos hospitalarios que abogan en favor de su uso¹⁴⁶. En cualquier caso, no existen evidencias de que la utilización del alcohol sea beneficiosa y/o superior a otros fármacos en el tratamiento de pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica, tanto para su prevención como para su tratamiento.

9. MORTALIDAD

Las primeras comunicaciones sobre cifras de mortalidad del síndrome de abstinencia alcohólica datan de principios del siglo pasado, y se elevaban a un 37% de los casos¹⁴⁷. Cincuenta años más tarde, datos procedentes del mismo hospital mostraban una disminución de la misma hasta un 11,8%¹⁴⁸. Más recientemente, el último trabajo que ha comunicado datos sobre mortalidad en pacientes con privación alcohólica la sitúa en un 2,4%¹⁴⁹. Esta mejoría en las tasas de supervivencia se ha producido de forma paralela a los avances conseguidos en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica y de sus complicaciones: fármacos eficaces para el control del cuadro clínico, disponibilidad de medios de soporte vital avanzado, mejora del tratamiento de infecciones y de complicaciones cardiopulmonares y mayor atención a las medidas de soporte (fluidos, electrolitos, vitaminas, etc).

Sin embargo, existen otros factores que condicionan las tasas de mortalidad del síndrome de abstinencia alcohólica, además de la fecha de realización del estudio. Los resultados varían ampliamente en función de la procedencia de los trabajos (unidades de desintoxicación alcohólica, unidades de psiquiatría o plantas de hospitalización general) y de si se trata de series de casos analizados de forma retrospectiva (la mayoría), o ensayos clínicos prospectivos.

Los estudios realizados en unidades de desintoxicación alcohólica, generalmente pertenecientes a servicios de psiquiatría, no comunican casos de fallecimientos, tanto cuando el tratamiento se realiza en régimen ambulatorio⁴² como cuando tiene lugar a cabo en pacientes ingresados^{43,46,62,79,80,81}. La baja incidencia de delirium tremens observada en estas series, entre el 0,1⁴² y el 12%⁶², justifica en parte estos resultados, dado que la mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica se concentra en los casos de síndrome mayor de privación^{15,30,48,148}. Por otra parte, la escasa presencia en estos trabajos de pacientes con enfermedades concomitantes, agudas o crónicas, que pudieran marcar la evolución de la abstinencia, podría explicar en el mismo sentido sus tasas de supervivencia.

Existen otros estudios procedentes de servicios de psiquiatría que sí incluyen porcentajes significativos de casos con delirium tremens. Sin embargo, en varios de ellos no se hace mención alguna a las tasas de supervivencia^{47,90,91}. En los trabajos en que se realiza un análisis de este tipo se han comunicado cifras que van desde un 2,6%³⁰ de fallecimientos hasta un

8'5%¹⁵⁰ y un 10%⁷², todos ellos referidos e series de casos con síndrome mayor de deprivación alcohólica. Sin embargo, todos estos trabajos tienen más de 20 años de antigüedad, por lo que sus resultados podrían no estar adecuados a la realidad clínica actual.

Los resultados de los estudios llevados a cabo en plantas de hospitalización general son heterogéneos y difíciles de comparar entre ellos debido a que sus casos presentan características basales dispares. Existen series referidas exclusivamente a pacientes con delirium tremens^{15,148,151,152}, otras con sólo un porcentaje de enfermos con delirium sobre un conjunto de casos con síndrome de abstinencia^{31,32,48,149}, otras realizadas en unidades de traumatología¹¹⁸ o con un porcentaje significativo de casos ingresados en unidades de cuidados intensivos^{118,149,152}. Por el contrario, no hay datos pormenorizados disponibles sobre enfermos procedentes de plantas de hospitalización de cirugía. Ninguno de estos estudios supera los 100 enfermos con delirium tremens, y sólo 4 se han publicado en los últimos 10 años^{31,32,118,149}. Como es de esperar, los estudios que reúnen casos de síndrome menor y mayor de deprivación alcohólica, comunican las cifras más bajas de mortalidad, entre un 1 y un 2,4%^{32,48,149}, probablemente debido a la "dilución" que se produce de los casos de delirium entre el total, aunque en uno de ellos se alcanza el 8,5%³¹. Cuando se analizan series de delirium tremens, los resultados varían desde los trabajos clásicos de los años 50 y 60 del siglo pasado, con cifras de mortalidad del 12-15%^{15,148}, hasta valores algo más recientes entorno a 5-10%^{151,152}. Un solo estudio en pacientes traumatológicos mostró una mortalidad del 2%¹¹⁸.

Los datos referentes a mortalidad procedentes de trabajos prospectivos provienen de ensayos clínicos controlados sobre la eficacia de diferentes fármacos en el tratamiento del delirium tremens¹⁵³⁻¹⁶⁰. Todos estos ensayos datan de los años 60 y 70 del pasado siglo, y tienen un tamaño reducido, con menos de 70 enfermos salvo en un caso¹⁵⁷. En ellos se comparan generalmente benzodiazepinas con barbitúricos, neurolépticos o paraldehído. La mortalidad referida es baja, nula en la mayoría de los ensayos, especialmente en los que utilizaban benzodiazepinas^{153,155,157,158,160}. Sólo se comunican fallecimientos en los trabajos o brazos de tratamiento que empleaban neurolépticos o paraldehído. En estos casos, la mortalidad era del 6-17%^{154,156,159}.

Pocas veces se ha realizado un análisis específico de mortalidad y de sus causas en el síndrome de abstinencia alcohólica. En muchas ocasiones los diferentes estudios no hacen referencia a los motivos de fallecimiento^{31,48,72,118} y los datos procedentes de autopsias son escasos^{30,148}. No está muy claro cuál es el papel de la privación alcohólica "per se" en los fallecimientos. Es frecuente que las muertes se produzcan cuando los síntomas de abstinencia se han resuelto, y el enfermo presenta múltiples complicaciones médicas añadidas a las que se atribuye la causa del éxitus, como neumonía, cirrosis, hemorragia gastrointestinal, etc^{31,32,151,152}. No obstante, en los trabajos clásicos sobre privación alcohólica se describen casos de muerte durante el episodio de abstinencia en ausencia aparente de otros problemas médicos diferentes a la privación^{15,30}. Probablemente en la mortalidad del síndrome de abstinencia alcohólica coexisten ambos factores: de un lado las complicaciones médicas

derivadas del tratamiento e ingreso hospitalario, moduladas por la presencia de comorbilidad y alcoholismo crónico de estos pacientes, y de otro las consecuencias del estado de delirium en los estadios más graves de la abstinencia.

En el estudio más amplio, y casi único, sobre mortalidad en el delirium tremens, sobre una muestra de 39 autopsias, se señala literalmente lo siguiente¹⁴⁸: "cuando los pacientes fallecen por delirium tremens en ausencia de otras complicaciones médicas mayores, la mayoría lo hace en los primeros 3 o 4 días desde el comienzo de los síntomas de abstinencia. Estos enfermos presentan hipertermia, hipermetabolismo, y sufren grandes pérdidas de fluidos y electrolitos. En el resto de los casos, el papel más importante lo juega la existencia de complicaciones intercurrentes, más frecuentemente neumonía y alteraciones hepáticas". Los hallazgos necrópsicos más frecuentes en este trabajo fueron el hígado graso alcohólico, la cirrosis hepática y la congestión y edema pulmonares con o sin bronconeumonía asociada, con casos menos frecuentes de tuberculosis pulmonar, y puntuales de hemorragia por varices esofágicas, hemorragia cerebral o coma hepático. El cerebro sólo pudo ser analizado microscópicamente en dos casos, aunque se describe en la mitad de los casos la presencia macroscópica de congestión y/o edema. En otra serie que aporta 15 necropsias de enfermos con delirium tremens se describe también la frecuente presencia histológica de edema cerebral³⁰.

Un hallazgo frecuente en ambos estudios es la existencia de dilatación de cavidades cardíacas e hipertrofia ventricular. Consideradas de significación

clínica marginal en el primer estudio¹⁴⁸, en el segundo se describe el carácter agudo de la dilatación y la existencia de edema pulmonar en casi la totalidad de los fallecimientos³⁰. Los enfermos alcohólicos presentan frecuentemente un incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, con o sin aumento de su masa y volumen totales, aún en ausencia de sintomatología relacionada, lo que sugiere que la hipertrofia y el remodelado de la pared del ventrículo izquierdo son respuestas tempranas a la ingesta continuada de grandes cantidades de alcohol¹⁶¹. En una cohorte española de enfermos con dependencia alcohólica, un tercio de los mismos presentaban miocardiopatía subclínica con fracción de eyección de ventrículo izquierdo baja¹⁶². Se han comunicado hallazgos similares en otros trabajos^{163,164}. Es posible que la disfunción diastólica preceda a la sistólica como efecto tóxico precoz del alcohol sobre el miocardio en estos enfermos¹⁶⁵. En cualquier caso, la ingesta continuada de alcohol a dosis elevadas puede llevar a un estadio avanzado de miocardiopatía dilatada establecida^{166,167}. Estos enfermos presentan por otra parte arritmias frecuentes, aún en ausencia de cardiopatía subyacente^{168,169}. Las implicaciones de estas alteraciones en el síndrome de abstinencia alcohólica son evidentes, donde a estas alteraciones se suma la existencia de una severa hiperactividad simpática⁹⁶. En este sentido, se ha descrito la existencia de arritmias frecuentes en estos enfermos, tanto auriculares como ventriculares malignas capaces de comprometer la vida¹⁷⁰⁻¹⁷², e incluso cuadros de infarto agudo de miocardio con arterias coronarias normales en el contexto de vasoespasmo, probablemente inducido por ese hipertono simpático¹⁷³. Por otra parte, la frecuente presencia de hipopotasemia en estos

pacientes, puede aumentar el riesgo de arritmias y cambios en el segmento ST, el cual puede ya estar alterado como consecuencia del aumento de catecolaminas que se produce en el delirium¹⁷⁴. Es probable que estas alteraciones puedan justificar varios de los casos de muerte súbita descritos en los trabajos clásicos sobre deprivación alcohólica¹⁵.

Muchos de estos pacientes ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, pocas veces se recoge la incidencia de esta circunstancia en la literatura y su influencia en el curso clínico. Las diferencias, ya comentadas, respecto a las características basales de los estudios justifican la disparidad de resultados. Los datos sobre traslados a unidades de cuidados intensivos oscilan entre menos de 1%⁸¹ de los casos hasta el 16,5%¹⁵² y el 18,5%¹⁴⁹, alcanzando en una serie de pacientes con traumatismos el 67%¹¹⁸. Es bien sabido que el alcoholismo tiene un gran impacto en la evolución de los enfermos ingresados en la UCI. Se ha descrito que la morbilidad y la mortalidad de los pacientes alcohólicos que ingresan en la UCI es 2-4 veces mayor que en enfermos no alcohólicos, y que su estancia en estas unidades es más prolongada¹¹⁴. Esta circunstancia también se ha comunicado cuando estos pacientes, ingresados por motivos médicos o quirúrgicos, presentan delirium tremens intraUCI^{113,116}. También se ha observado una elevada incidencia de distress respiratorio y disfunción multiorgánica en enfermos alcohólicos ingresados en unidades de críticos^{175,176}. Otro factor que puede condicionar el pronóstico de estos enfermos es la necesidad de intubación orotraqueal, lo que incrementa de forma significativa el riesgo de desarrollar neumonía nosocomial^{177,178}. Sin embargo, casi ningún estudio especifica la frecuencia con

la que estos pacientes precisan ventilación mecánica. A pesar de que todos estos datos invitan a considerar la estancia en estas unidades como potencial factor de riesgo independiente de fallecimiento, solo un estudio ha valorado esta posibilidad, con resultados negativos¹⁴⁹.

No se conocen con exactitud los factores que determinan la supervivencia de los enfermos con síndrome de abstinencia alcohólica, debido a que pocos estudios han valorado específicamente este punto. En el estudio sobre hallazgos necrópsicos comentado anteriormente, se señala la presencia de hipertermia y de enfermedad hepática significativa como factores de mal pronóstico¹⁴⁸. Recientemente, un trabajo español mostraba un análisis multivariante sobre una serie retrospectiva de 924 episodios de privación alcohólica con un 2,4% de mortalidad, señalando los siguientes factores como determinantes de fallecimiento: edad avanzada, cirrosis hepática, bacteriemia e infección respiratoria¹⁴⁹. Respecto al tratamiento utilizado, existen evidencias de que los neurolépticos, en monoterapia, se asocian a una mayor mortalidad comparados con fármacos sedantes-hipnóticos¹⁷⁹. Aunque no existen claras evidencias que indiquen que un medicamento sedante es superior a otro en términos de mortalidad, en general se recomienda la administración de benzodiazepinas debido a que presentan un balance favorable en cuanto a su perfil de efectividad/toxicidad^{179,180}.

Para finalizar, existen datos aislados sobre el impacto del síndrome de privación alcohólica en la supervivencia de los pacientes alcohólicos a medio y largo plazo. Es bien conocido que el alcoholismo es una causa importante de

mortalidad. Supone la cuarta causa de muerte en nuestro país, después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los accidentes de circulación, esto sin considerar que gran parte de las defunciones por estas causas se producen en pacientes alcohólicos¹⁸¹. También se ha implicado en una mayor incidencia de muerte prematura^{3,182}. Respecto a la influencia a este respecto del síndrome de abstinencia, en una serie de pacientes alcohólicos que habían precisado ingreso hospitalario, seguidos durante 4 años, la presencia de delirium tremens se asoció a una mayor mortalidad, si bien no resultó un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariante¹⁸³. En otro trabajo de seguimiento de enfermos con abstinencia alcohólica, aquellos que desarrollaron síndrome mayor de privación presentaron una mayor tasa de mortalidad a 5 y 10 años, la cuál se puso en relación con una mayor incidencia de cirrosis en este grupo³⁰.

En resumen, se ha prestado poca atención en la literatura al estudio de cuestiones relacionadas con la mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica, quizás porque con el tiempo ésta ha disminuido de forma significativa, lo que sin duda ha restado interés al tema. Pocos estudios han analizado las causas de fallecimiento y los factores que determinan la supervivencia en el síndrome de abstinencia alcohólica. Sin embargo, y como se ha comentado, en determinados escenarios como puede ser una planta de hospitalización general, aún puede suponer un 5-10% de los casos de delirium tremens, un porcentaje que no se puede considerar insignificante.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las mejores descripciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica han cumplido ya 50 años. Desde entonces no se han revisado en profundidad sus características y la evolución temporal de sus manifestaciones. El pronóstico del síndrome de abstinencia alcohólica depende de un gran número de factores. A pesar de los esfuerzos investigadores llevados a cabo, siguen sin conocerse con claridad cuales son los determinantes de su evolución hacia formas más graves, así como los de supervivencia. Esto es debido a que la información disponible no está exenta de confusión y contradicciones que dificultan establecer las bases sobre las que realizar un pronóstico.

En España no se han prodigado los trabajos sobre el síndrome de abstinencia alcohólica. Ninguno de ellos ha estudiado la evolución temporal de sus manifestaciones clínicas, ni los factores que condicionan su evolución hacia formas más graves. Sólo en una ocasión se han valorado los factores que determinan la supervivencia al episodio. Es necesario conocer exhaustivamente los datos de la clínica o las peculiaridades del tratamiento para luego fundamentar el análisis de las variables que condicionan el pronóstico. Por lo tanto, es preciso disponer de series amplias y bien documentadas que permitan resolver estos problemas.

En nuestra Comunidad Autónoma, Lugo puede resultar el escenario ideal para el estudio de los trastornos relacionados con el alcoholismo, incluida la privación alcohólica, debido a que, como se ha comentado, es una de las zonas de Galicia con mayor consumo de bebidas alcohólicas por habitante. Las características demográficas del área sanitaria de Lugo, con poblaciones de

pequeño y mediano tamaño donde también se concentran las mayores cantidades de ingesta de alcohol, favorecen esa circunstancia. El Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo cubre la asistencia de 220.000 personas del área centro de la provincia de Lugo, y es el punto de referencia para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en su área de influencia.

Con estos antecedentes, entre las diferentes ópticas posibles, los aspectos de mayor interés clínico en el estudio del síndrome de privación alcohólica incluyen conocer las características concretas de nuestros pacientes, individualizar las variables que modifican el pronóstico y establecer un sistema clínicamente útil para predecir la evolución el mismo.

Conocer las características generales de los pacientes es de utilidad para determinar las condiciones en que se desarrolla la enfermedad, las claves de su presentación y la evolución de sus manifestaciones clínicas.

Individualizar los factores que determinan la gravedad del cuadro clínico y la supervivencia así como sus interrelaciones permite identificar a aquellas variables que somos capaces de modificar con nuestra intervención y también planificar la mejor respuesta terapéutica posible ante la enfermedad. Estos conocimientos son fundamentales para construir protocolos de actuación médica más eficaces y ofrecer la mejor información posible a pacientes y familias.

OBJETIVOS

Los objetivos que se plantearon al inicio de la investigación fueron:

1. Describir las características clínicas de presentación de los pacientes hospitalizados con síndrome de abstinencia alcohólica en el Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo en los últimos años.
2. Individualizar las variables predictoras de la evolución hacia formas más graves de abstinencia.
3. Analizar las variables predictoras y la probabilidad de supervivencia asociada a las principales características de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

1. DISEÑO GENERAL

Presentamos un estudio de cohortes retrospectivo para evaluar el curso clínico y los factores que determinan su evolución, así como la probabilidad de supervivencia de los enfermos diagnosticados de síndrome de abstinencia alcohólica en un Hospital General. Para ello identificamos a todos los pacientes diagnosticados de esta entidad clínica en el Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo entre Enero de 1987 y Diciembre de 2003.

En todos los casos se confirmó el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica tras revisar el informe de alta hospitalaria y el resto de la documentación de la historia clínica. Se recogieron diferentes circunstancias asociadas al hábito enólico de los pacientes, así como distintas variables clínicas, tanto en el momento del ingreso hospitalario como durante el curso del mismo, estableciendo el estado del paciente en el momento del alta y en caso de su fallecimiento el motivo del mismo cuando esto fue posible de determinar.

Con los datos recogidos realizamos un análisis que incluye por una parte la descripción del curso clínico temporal de las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica en régimen hospitalario y por otra el estudio de los factores que determinan su evolución clínica y pronóstico mediante el método de Cox.

2. CENTRO PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

El Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo es un hospital docente de 2º nivel, que disponía, en el año de inicio del estudio de 540 camas y en la actualidad de 735, con las que se cubre la asistencia de un Área Sanitaria de 221.441 personas. El número de ingresos por año se ha incrementado de 7.400 a 22.700 a lo largo del período en estudio. Forman parte del mismo dos hospitales: el Hospital de Calde, dotado de las especialidades de Medicina Interna, Neumología, Psiquiatría y Geriátrica, en el que no se ingresan ni se tratan pacientes con el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica puesto que no dispone de una Unidad de Cuidados Intensivos, y el Hospital Xeral. Éste dispone de los servicios de Medicina Interna y todas sus subespecialidades médicas y de las principales especialidades quirúrgicas a excepción de Cirugía Cardíaca, Torácica y, durante el periodo de estudio, Neurocirugía.

3. LOCALIZACIÓN DE POSIBLES CASOS

Se analizaron los archivos de altas médicas de los Servicios de Medicina Interna, Cirugía General, Cirugía Vasculor, Traumatología, Urología, Oftalmología, ORL y UCI, así como el archivo general del Hospital, en busca de aquellas en las que figurase el diagnóstico final de síndrome de abstinencia alcohólica, ya fuera como principal o secundario. En los ocho primeros se realizó una búsqueda manual y en el archivo general del Hospital se utilizó el

sistema informático de registro de pacientes y diagnósticos de alta. Descontados los casos repetidos en más de un archivo con la misma fecha de alta, se revisaron todas las historias clínicas disponibles en el archivo general del Hospital con dicho diagnóstico.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CASOS

Para ser incluido en el estudio, se realizó una selección de los casos posibles exigiendo el cumplimiento de las siguientes condiciones:

4.1. El diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica cumple los criterios establecidos por el manual DSM IV⁹ para el establecimiento del mismo (tabla 2). Consecuencia de su utilización en la práctica clínica habitual, y con el fin de facilitar su diferenciación, se han empleado los términos síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica como equivalentes a los definidos por el manual DSM IV como síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens, respectivamente.

4.2. El diagnóstico se establece entre el 1 de Enero de 1987 y el 31 de Diciembre de 2003.

4.3. Se consideraron ingresos independientes y fueron incluidos como episodios diferentes en el estudio aquellos que, aunque consecutivos en el mismo enfermo, estuviesen separados en el tiempo suficientemente y no se considerasen relacionados entre sí.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS

Cualquiera de los casos seleccionados inicialmente como posibles fue excluido si concurría alguna de las siguientes circunstancias:

5.1. La revisión de la documentación clínica demostró un diagnóstico diferente del síndrome de abstinencia alcohólica o éste no se podía establecer mediante los criterios del manual DSM IV⁹.

5.2. Los registros de la historia clínica estaban incompletos y no se podía documentar el estado del paciente al final del ingreso hospitalario o su evolución clínica durante el mismo.

5.3. El caso no es nuevo: se ha realizado el diagnóstico fuera del periodo de estudio o es consecuencia inmediata de uno anterior por el mismo motivo.

6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Se ha respetado la confidencialidad de la información recogida, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos 15/1999, manteniendo los niveles más altos de conducta profesional. La identidad de los pacientes fue codificada en los protocolos de estudio y en la base de datos, de modo que sólo personal autorizado, en este caso el doctorando, pudiera tener acceso a los datos personales cuando los procedimientos de verificación de datos exigiesen la inspección de dicha información.

7. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Para cada uno de los casos identificados se cumplimentó un protocolo previamente establecido, en el que se recogieron datos administrativos, clínicos y de seguimiento. Se incluyeron los diferentes hallazgos clínicos y analíticos presentes al ingreso del paciente relativos a la enfermedad de estudio, así como sus antecedentes médicos de interés, incluidos hábitos tóxicos. Asimismo, se estudiaron la evolución clínica y las complicaciones sufridas durante el ingreso hospitalario, así como los datos referidos a mortalidad. Se prestó especial atención a la duración y curso temporal de las manifestaciones clínicas de la deprivación alcohólica. Los motivos del fallecimiento se establecieron tras la revisión de la historia clínica.

Las variables clínicas consideradas fueron registradas tras el análisis de la documentación contenida en la historia clínica, teniendo en cuenta no sólo las notas de curso clínico médicas sino también los comentarios de enfermería y otras como las notas del servicio de Urgencias, etc. Únicamente se consideraron para su estudio aquellos datos recogidos explícitamente en la historia, y por tanto se consideraron como “ausentes” aquellas características clínicas no reseñadas de ese modo en la documentación, consignando como “no consta” cuando dicho dato no aparecía en la historia clínica.

8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para calcular las características generales de la serie de pacientes con una seguridad del 95% y una precisión del 4,7%, serían precisos 435 casos, que son aproximadamente los recogidos en nuestra muestra.

En el presente estudio se determinan diferentes variables en los grupos de síndrome mayor y menor de abstinencia alcohólica. Asumiendo que la incidencia de crisis epilépticas (como variable de interés discriminante) es del 45% en el grupo de síndrome mayor y 31% en el de síndrome menor, y un poder estadístico del 80%, se precisarían, ante un planteamiento bilateral, como mínimo, 140 casos en el grupo de menor incidencia y 279 en el de mayor. Este estudio dispone de 156 y 383 casos, respectivamente, por lo que tiene el tamaño muestral suficiente.

Con respecto a la mortalidad, asumiendo que en el síndrome mayor de privación está en el entorno del 7% y en el menor del 0,06%, para interpretar estas diferencias como significativas (seguridad 95% y poder estadístico 80%), ante un planteamiento bilateral, se precisarían 87 y 107 casos, respectivamente. Nuevamente, nuestra serie dispone del tamaño suficiente.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

9.1. **Número de historia clínica.**

9.2. **Edad.**

9.3. **Sexo.**

9.4. **Fechas de ingreso y alta hospitalaria, o de fallecimiento** en su caso.

9.5. **Días de estancia hospitalaria** en cada episodio.

9.6. **Cantidad de ingesta de alcohol:** cantidad admitida por el enfermo de ingesta diaria de alcohol, expresada en gramos, según la fórmula siguiente: cantidad en ml x grados de alcohol x 0,8/100.

9.7. **Tipo de alcohol consumido:** vino, cerveza, aguardiente, licores o una combinación de los anteriores.

9.8. **Fumador:** definido como fumador de al menos 5 cigarrillos diarios en el último año.

9.9. **Patología subyacente:** antecedentes médicos patológicos de interés sustentados en base a criterios clínicos.

9.10. **Hepatopatía subyacente:** se consideraron únicamente los diagnósticos claramente establecidos con anterioridad al episodio en curso, en base a criterios clínicos y resultado de pruebas complementarias. Se consideraron las siguientes categorías diagnósticas:

9.10.1. **Ausencia de hepatopatía:** exploración física normal al respecto más normalidad de pruebas hepáticas, analíticas y/o radiológicas.

9.10.2. **Esteatosis hepática:** alteración de pruebas analíticas hepáticas más evidencia en pruebas de imagen o histológicas de infiltración grasa hepática.

9.10.3. **Cirrosis hepática:** exploración física compatible en presencia de alteraciones analíticas compatibles, asociada a pruebas de imagen o endoscópicas diagnósticas de hipertensión portal y/o diagnóstico histológico de cirrosis.

9.11. **Índices de valoración de hepatopatía:**

9.11.1. **Clasificación de Child-Pugh¹⁸⁴:** en los pacientes con diagnóstico previo al ingreso en estudio de cirrosis, se calculó el grupo de Child-Pugh para valorar la gravedad de la afectación hepática. Se sumaron los puntos correspondientes a la ponderación de las siguientes variables clínico-analíticas: encefalopatía ausente (1 punto), encefalopatía grado 1-2 (2 puntos) y encefalopatía grado 3-4 (3 puntos); ascitis ausente (1 punto), ascitis leve o controlada con diuréticos (2 puntos) y ascitis de difícil control (3 puntos); índice de Quick >50% (1 punto), 30-50% (2 puntos) y <30% (3 puntos); albúmina >3,5 gr/dl (1 punto), 3-3,5 gr/dl (2 puntos) y <3 gr/dl (3 puntos); Bilirrubina total <2 mg/dl (1 punto), 2-3 mg/dl (2 puntos) y >3 mg/dl (3 puntos). Se clasificaron los enfermos en el grupo A con una puntuación total de 5-6 puntos, en el B con 7-9 puntos y en el C con 10-15 puntos.

9.11.2. **Índices de valoración de gravedad de hepatopatía alcohólica.**

- a) **Clasificación de Mendenhall**¹⁸⁵: a partir de los datos analíticos recogidos se establecieron los siguientes grupos: III (grave) si bilirrubina total >5 mg/dl y alargamiento del tiempo de protrombina > 4 segundos; II (moderado) si bilirrubina total es >5 mg/dl y alargamiento del tiempo de protrombina <4 segundos; I (leve) si no cumple ninguna de las condiciones anteriores.
- b) **Índice de Maddrey**¹⁸⁶: calculado según la fórmula, función discriminante=4,6 x (alargamiento del tiempo de protrombina en segundos) + bilirrubina (mg/dl)

9.12.Motivo de ingreso hospitalario, considerando 3 posibilidades:

- 9.12.1.**Abstinencia alcohólica**: cuando el enfermo ingresa por manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica, según están recogidos en la definición del manual DSM IV, constandingo este como diagnóstico principal final en la historia clínica.
- 9.12.2.**Patología médica**: cuando es una patología médica la que condiciona el ingreso hospitalario, figurando como diagnóstico principal de admisión, y el enfermo desarrolla un síndrome de abstinencia alcohólica con posterioridad, debido a la suspensión o descenso de la ingesta etílica motivada por el propio ingreso.
- 9.12.3.**Patología quirúrgica**: cuando es una patología quirúrgica la que condiciona el ingreso hospitalario, figurando como diagnóstico principal de admisión y el enfermo desarrolla un síndrome de abstinencia alcohólica con posterioridad, debido a la suspensión o descenso de la ingesta etílica motivada por el propio ingreso.

9.13.Causa del abandono o descenso de la ingesta alcohólica:

9.13.1.**Enfermedad que no motiva ingreso:** cuando el enfermo cesa o descende el consumo de alcohol motivado por una enfermedad (ej, infección respiratoria, traumatismo leve) concurrente, que no es causa de ingreso hospitalario por si misma.

9.13.2.**Enfermedad que motiva ingreso:** cuando el paciente desarrolla la abstinencia a raíz de sufrir una patología de entidad clínica suficiente como para constituir por si misma motivo del ingreso hospitalario (ej. pancreatitis, neumonía). En este supuesto el paciente puede presentar síntomas de abstinencia alcohólica por haber cesado o bajado la ingesta de alcohol en relación con dicha enfermedad, en el momento de la admisión hospitalaria o desarrollarlos posteriormente.

9.13.3.**Voluntaria:** cuando es el propio paciente quien decide, voluntariamente o aconsejado por terceros, el abandono o descenso de la ingesta de alcohol.

9.13.4.**Ingreso hospitalario:** cuando el enfermo ha mantenido una ingesta regular de alcohol hasta el momento del ingreso y desarrolla la abstinencia a raíz del mismo, independientemente del motivo de admisión.

9.14.**Síntomas de abstinencia:** Se consideraron en este apartado únicamente aquellos explicitados en la historia clínica en el momento del establecimiento del diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica, ya fuera menor o mayor. Éste podía ser el instante del

ingreso hospitalario o el punto en el que un paciente ingresado por otro motivo presenta datos de privación alcohólica después de la admisión.

9.14.1. **Temblor de manos:** definido como temblor grosero e irregular de manos que predomina cuando el paciente realiza alguna acción.

9.14.2. **Sudoración.**

9.14.3. **Alucinaciones:** alteraciones de la percepción en las que el enfermo puede malinterpretar circunstancias de su entorno o inventar imágenes, sensaciones, o situaciones irreales. En su caso se registró si eran visuales, auditivas o una combinación de ambas.

9.14.4. **Crisis epilépticas:** crisis comiciales cuyas características estaban registradas en las notas clínicas y/o fueron presenciadas por personal sanitario. En los casos en que aparecieron se registraron los siguientes datos:

- a) Tipo: generalizadas, parciales, parciales complejas.
- b) Número.
- c) Momento de aparición de las crisis desde el cese o descenso de la ingesta enólica, en los episodios en que estaba documentado.
- d) Diagnóstico previamente establecido de epilepsia orgánica, considerándose como tal en aquellos pacientes que habían presentado anteriormente crisis comiciales no relacionadas con episodios de abstinencia o con intoxicaciones por etanol, y/o presentaban alteraciones estructurales cerebrales responsables del cuadro diferentes a las producidas por el alcoholismo.

9.14.5. **Inquietud psicomotriz:** definida como nerviosismo, hiperactividad, ansiedad y/o agresividad, en ausencia de alteraciones significativas de la conciencia y percepción de si mismo y de su entorno.

9.14.6. **Delirio**, definido como alteración de la conciencia y de la percepción del entorno de acuerdo con los criterios del manual DSM IV.

9.15. **Constantes físicas:**

9.15.1. **Tensión arterial (TA) y frecuencia cardiaca (Fc)**, tomando las obtenidas en el momento del diagnóstico de abstinencia alcohólica, ya fuera al ingreso hospitalario o con posterioridad en los casos en que la abstinencia complicó otra enfermedad.

9.15.2. **Temperatura axilar (T^a):** se registró la más alta de las registradas en las primeras 24 horas posteriores al diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica

9.16. **Pruebas complementarias:**

9.16.1. **Analíticas:** se extrajeron de la historia clínica aquellas realizadas en el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica, ya fuera éste el del ingreso hospitalario o posterior al mismo, independientemente de que se estableciese en ese punto el diagnóstico de síndrome de menor o mayor de privación alcohólica. Cuando esto no fue posible se registró la más cercana y anterior al diagnóstico, siempre que hubiera sido extraída durante el ingreso en curso. Se analizaron las siguientes variables analíticas:

leucocitos (por mm³), hemoglobina (gr/dl), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), índice de Quick (%), alargamiento de tiempo de protrombina (segundos), fibrinógeno (mg/dl), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), bilirrubina total (mg/dl), bilirrubina directa (mg/dl), albúmina (mg/dl), creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), magnesio (mg/dl).

9.16.2.**Otras:** se registraron los resultados de ecografía abdominal, Tomografía axial computerizada (TAC) cerebral y electroencefalograma realizados.

9.17.**Clasificación en el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica:**

9.17.1.**Menor:** cumple los criterios del manual DSM IV⁹ para el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica.

9.17.2.**Mayor:** cumple los criterios del manual DSM IV⁹ para el diagnóstico de delirium tremens.

9.18.**Desarrollo temporal del síndrome de abstinencia alcohólica:**

Se recogieron datos referentes a la duración de las manifestaciones del síndrome de privación alcohólica en los casos en que estaba claramente señalado en los registros clínicos, ya fuera en las notas de curso clínico o en los comentarios de enfermería, especificado en número de horas. Aquellos pacientes que fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos y conectados a ventilación mecánica, fueron excluidos del análisis de duración de los síntomas de abstinencia, por entender que esta circunstancia podía alterar la

evolución natural de la enfermedad. Sí se recogió el momento del traslado a UCI desde el diagnóstico de síndrome de abstinencia. Así, se registraron los siguientes eventos:

9.18.1. **Tiempo de abstinencia:** tiempo desde el cese o descenso de la ingesta etílica, registrado en horas, hasta el momento en que se realiza el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica, ya fuera a su llegada al Servicio de Urgencias cuando el enfermo consulta por síntomas de abstinencia, o durante el curso del ingreso en pacientes admitidos por otro motivo.

9.18.2. **Duración del síndrome menor de privación alcohólica,** en los casos que no evolucionaron a delirium tremens, es decir, tiempo de evolución en horas de las manifestaciones recogidas en el manual DSM IV como síndrome de abstinencia alcohólica o síndrome menor de privación⁹, entendidas como un todo, desde su inicio hasta el momento en que consta en los registros clínicos la completa resolución del cuadro clínico.

9.18.3. **Momento de aparición de delirium tremens,** en horas, desde el diagnóstico de abstinencia alcohólica, en aquellos casos que evolucionaron a delirium tremens tras un diagnóstico inicial de síndrome menor de abstinencia alcohólica.

9.18.4. **Duración del delirium tremens,** tanto en los casos que ya presentaban delirium al diagnóstico como en los que lo desarrollaron con posterioridad al diagnóstico de síndrome de abstinencia, es decir, tiempo de evolución en horas de las

manifestaciones recogidas en el manual DSM IV como delirium tremens⁹, entendidas como un todo, desde su inicio hasta el momento en que consta en los registros clínicos la completa resolución del cuadro clínico.

9.18.5. Duración total del síndrome de privación alcohólica, desde el momento del diagnóstico de abstinencia alcohólica, sumando los tiempos de los intervalos correspondientes en los casos en que habiendo sido diagnosticados inicialmente de síndrome menor de privación alcohólica, desarrollaron posteriormente síndrome mayor de privación.

9.18.6. Momento del traslado a UCI, cuando se produjo, registrado en horas desde el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica.

9.19. Complicaciones en planta de hospitalización:

9.19.1. Infecciosas: diagnósticos establecidos tras revisar los registros clínicos, informes de alta y datos microbiológicos presentes en la historia clínica, especificando el tipo de infección.

9.19.2. No infecciosas: con especial hincapié en aquellas relacionadas con el tratamiento sedante, revisando también aquellas de tipo cardiológico, neurológico o respiratorio presentes en cada episodio de hospitalización. Se analizaron tanto aquellas complicaciones que fueron consideradas directamente relacionadas con el síndrome de abstinencia alcohólica como las que se juzgaron ajenas al episodio de abstinencia.

9.20. Tratamiento sedante administrado en planta de hospitalización:

9.20.1. **Alcohol etílico:** en nuestro Centro no se utiliza el alcohol por vía intravenosa, por lo que únicamente se anotó su utilización por vía oral (siempre vino), como medida de tratamiento en enfermos en los que ya se hubiera establecido el diagnóstico de síndrome de privación alcohólica. No se calculó la dosis administrada por ausencia de registros al respecto.

9.20.2. **Fármacos administrados:** los fármacos utilizados en nuestro Centro para el tratamiento del síndrome de abstinencia son clometiazol, benzodiazepinas (no se registraron los diferentes tipos utilizadas), tiaprizal, otros neurolépticos (no se registraron los diferentes tipos utilizados) o una combinación de los mismos. No se estudiaron las dosis utilizadas de ninguno de ellos por resultar imposible calcular las dosis acumulativas a lo largo de varios días a partir de los registros hospitalarios, así como tampoco la vía de administración.

9.21. **Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):** en los casos en que fue necesario el traslado a UCI se analizaron las siguientes variables.

9.21.1. **Fechas de ingreso y alta en UCI** y días de estancia en dicha Unidad. Se calculó la tasa de ingresos en UCI para toda la serie atendiendo al número total de enfermos. Por otra parte, y teniendo en cuenta que desde el punto de vista clínico es importante conocer el riesgo de traslado a UCI durante un ingreso hospitalario por

síndrome de abstinencia alcohólica se consideró también el porcentaje de ingresos en UCI en relación con el número de episodios de deprivación.

9.21.2. **Intubación orotraqueal:** se registró si ésta tuvo lugar y el tiempo que se prolongó, especificado en días.

9.21.3. **Motivo de traslado a la UCI,** considerando los siguientes posibles motivos:

- a) Agitación incontrolable.
- b) Depresión respiratoria inducida por la medicación sedante administrada.
- c) Enfermedad relacionada con el síndrome de deprivación.
- d) Enfermedad no relacionada con el síndrome de deprivación.

9.21.4. **Drogas vasoactivas** (dopamina, dobutamina, noradrenalina): se registró si éstas fueron utilizadas, aisladas o en combinación, durante su estancia en la UCI y el número de días que fueron administradas.

9.21.5. **Tratamiento sedante utilizado:** además de benzodiazepinas, neurolepticos, y clometiazol, en la UCI de nuestro Centro se utiliza el propofol como tratamiento sedante en estos enfermos. Se analizó cuáles fueron utilizados, solos o en combinación.

9.21.6. **Complicaciones acaecidas durante la estancia en la UCI:**

- a) **Infecciosas:** diagnósticos establecidos tras revisar los registros clínicos, informes de alta de la UCI y los datos microbiológicos presentes en la historia clínica, especificando el tipo de infección.

- b) **No infecciosas:** se estudiaron las complicaciones asociadas a los ingresos en UCI de estos enfermos, de tipo cardiovascular, digestivo, neurológico, etc, especificando el tipo.

9.22. **Mortalidad.**

9.22.1. Tras la revisión exhaustiva de todos los registros hospitalarios se estudiaron todos los fallecimientos y la fecha de los mismos, acaecidos tanto en planta de hospitalización como en la UCI. Se calculó la tasa de mortalidad para toda la serie atendiendo al número total de enfermos. Por otra parte, y teniendo en cuenta que desde el punto de vista clínico resulta de gran interés conocer el riesgo de fallecer durante un ingreso hospitalario por síndrome de abstinencia alcohólica se consideró también el porcentaje de fallecimientos en relación con el número de ingresos.

9.22.2. **Tiempo de supervivencia:** se calculó como la diferencia, expresada en días, entre la fecha de diagnóstico y la fecha del último contacto durante el ingreso .

9.22.3. **Causa de fallecimiento.** Para establecer la misma se tuvieron en cuenta los siguientes datos:

- a) La valoración al respecto del médico responsable del enfermo en sus notas clínicas o en el informe de exitus.
- b) Los resultados de la necropsia cuando estuvo disponible.
- c) Toda la información clínica y pruebas complementarias consideradas pertinentes para establecer la causa de muerte.

- d) Cuando la información analizada fue considerada no fiable, se calificó como de causa desconocida.

9.23. Clasificación del síndrome de abstinencia alcohólica atendiendo al final del ingreso hospitalario:

9.23.1. **Menor.** Cumple los criterios del manual DSM IV⁹ (tabla 2) para el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica.

9.23.2. **Mayor:** cumple los criterios del manual DSM IV⁹ (tabla 2) para el diagnóstico de delirium tremens.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

10.1. Análisis descriptivo:

Inicialmente todas las variables fueron analizadas descriptivamente (distribución de frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión).

En la comparación de porcentajes se utilizó el *test ji al cuadrado* y *ji al cuadrado de tendencia*, según las necesidades. Cuando las celdas contenían valores esperados inferiores a 5 se utilizó el *test exacto de Fisher*. Los intervalos de confianza se calcularon de acuerdo al *método de Wolff*. En la comparación de distribuciones se utilizó el *test de Kolmogorov-Smirnov*.

Con respecto a las variables cuantitativas, para calcular diferencias entre 2 medias se utilizó el *test T-Student*. En la comparación múltiple de

medias se utilizó el análisis de la varianza,. En ambas se realizó una valoración previa de la homocedasticidad, Para ello se utilizó el *test F de Snedecor* en el caso de dos medias y el *test de Barlett* en el caso de múltiples medias. En el análisis de la varianza se utilizó *el método de Duncan* para evaluar la diferencia entre medias por parejas. En los pocos casos de distribución no normal se utilizaron métodos no paramétricos. Para esta situación se utilizó el *test de Mann-Whitney* en el caso de la comparación de dos medias y el *método de Kruskal – Wallis* en la comparación múltiple de medias.

10.2. Análisis univariado de factores de riesgo:

Se consideraron tres situaciones a analizar: evolución de síndrome menor de privación alcohólica a síndrome mayor, motivos de traslado del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos y, por último, factores que condicionan el pronóstico. En cada situación, para conocer de manera univariante la estimación del riesgo, se utilizó el *Riesgo Relativo* con sus correspondientes *intervalos de confianza al 95%*.

La probabilidad de supervivencia se estimó, de manera univariada, tanto de forma global como para las características de mayor interés clínico del estudio, por el *método de Kaplan–Meier*. Los correspondientes intervalos de confianza se calcularon por métodos estándar. Posteriormente se calculó tanto el riesgo instantáneo como el acumulado en las distintas situaciones clínicas. Para calcular la diferencia entre probabilidades de supervivencia se utilizó el *test de log–rank*.

10.3. Análisis multivariante

Para la inclusión de las variables se requirió un nivel de significación inferior al 5% en el análisis univariado. Sin embargo se decidió incluir en el modelo máximo las variables de carácter clínico, no significativas porque podrían modificar el resultado final del análisis. Utilizando como método la regresión logística, se realizaron dos tipos de análisis:

10.3.1. Evolución de síndrome menor a mayor de deprivación

alcohólica: se utilizó para determinar los factores que influyen de forma independiente en que el síndrome menor de deprivación alcohólica se transforme en síndrome mayor. Las variables incluidas en el modelo fueron:

- a) Alucinaciones: estratificado como “sí” o “no” según la presencia de alucinaciones visuales y/o auditivas
- b) Agitación psicomotriz.
- c) Crisis epilépticas: Incluida como número de crisis epilépticas existentes.
- d) Cantidad de alcohol consumida: incluida como el valor calculado de gramos de alcohol consumidos al día según la historia del momento del ingreso.
- e) Temperatura en las primeras 24 horas: incluida como el valor máximo de la Temperatura registrado en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario y/o de síndrome de deprivación.
- f) Tensión arterial sistólica, en el momento del diagnóstico.

- g) Tensión arterial diastólica, en el momento del diagnóstico.
- h) Índice de Maddrey.
- i) Existencia de hepatopatía crónica: expresada como “ausencia”, “esteatosis” o “cirrosis”.
- j) Ingresos previos por síndrome de abstinencia alcohólica: expresado como “si” o “no”.
- k) Valor de la GGT.
- l) Valor del VCM.
- m) Vino durante el ingreso: administración de vino por vía oral durante el ingreso.
- n) Temperatura mayor de 38°: como consecuencia de los primeros análisis se decidió sustituir la variable temperatura (valor máximo registrado durante las primeras 24 horas del ingreso) por esta variable que recoge el mismo valor pero estratificada como mayor o menor de 38 °C.
- o) Tensión arterial sistólica mayor de 150 mmHg: como consecuencia de los primeros análisis se decidió sustituir la variable tensión arterial sistólica, por esta variable que recoge el mismo valor pero estratificada como mayor o menor de 150 mm.Hg.
- p) Número de crisis epilépticas: como consecuencia de los primeros análisis se decidió sustituir la variable crisis epilépticas (número de crisis epilépticas sufridas) por esta variable que recoge el mismo valor pero estratificada como “no”, “1 o 2” y “3 o más”.

10.3.2. Motivos de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las

variables incluidas en el modelo fueron:

- a) Clasificación al diagnóstico: estratificada como “síndrome menor” o “síndrome mayor”.
- b) Número de crisis epilépticas: estratificada como “no”, “1 o 2” y “3 o más”.
- c) Cantidad de alcohol consumido: incluida como el valor calculado de gramos de alcohol consumidos al día según la historia del momento del ingreso.
- d) Motivo de ingreso: estratificada como “abstinencia” u “otro motivo”
- e) Patología subyacente: estratificada como “ninguna”, “hepática” u “otras patologías”.
- f) Existencia de hepatopatía crónica: expresada como “ausencia”, “esteatosis” o “cirrosis”.
- g) Tiempo de abstinencia: expresado en horas desde el cese o disminución de la ingesta alcohólica hasta el diagnóstico de síndrome de abstinencia.
- h) Causa de abandono de la ingesta alcohólica: expresada como “enfermedad banal que no precisa ingreso hospitalario o voluntaria” o “ingreso hospitalario”.
- i) Albúmina: estratificada como “inferior a 3.5 mg/dl” o “igual o superior a 3.5 mg/dl”.
- j) Índice de Maddrey.

- k) Alucinaciones: estratificado como “sí” o “no” según la presencia de alucinaciones visuales y/o auditivas.
- l) Hemoglobina: estratificada como “mayor o igual a 12 gr/dl” o “menor de 12 gr/dl”.
- m) Valor de la GGT.
- n) Ingresos previos en UCI por síndrome de abstinencia alcohólica: estratificado como “no ingresos hospitalarios previos por síndrome de abstinencia”, “sí ingresos hospitalarios previos por síndrome de abstinencia, pero no ingresos en UCI” y “sí ingresos en UCI por síndrome de abstinencia alcohólica durante estancias hospitalarias previas”.
- o) Edad: incluida como su valor en años.
- p) Valor del VCM.

10.3.3. Factores pronóstico: se utilizó para determinar los factores que influyen de forma independiente en el pronóstico. Las variables incluidas en el modelo fueron:

- a) Existencia de hepatopatía crónica: expresada como “ausencia de hepatopatía”, “esteatosis” o “cirrosis”.
- b) Motivo de ingreso: estratificada como “abstinencia” u “otro motivo”.
- c) Clasificación al diagnóstico: estratificada como “síndrome menor” o “síndrome mayor”.
- d) Hemoglobina: estratificada como “mayor o igual a 12 gr/dl” o “menor de 12 gr/dl”.

- e) Albúmina: estratificada como “inferior a 3.5 mg/dl” o “igual o superior a 3.5 mg/dl”.
- f) Patología subyacente: estratificada como “ninguna o hepática” u “otras patologías”.
- g) Ingreso en UCI y neumonía intraUCI: expresado como “no ingresado en UCI o ingresado en UCI no intubado”, ingresado en UCI e intubado, sin neumonía intraUCI” e “ingresado en UCI e intubado, con neumonía intraUCI”.

Para la inclusión de las variables se requirió un nivel de significación inferior al 5% en el análisis univariado. Sin embargo se decidió incluir en el modelo aquellas variables de carácter clínico, no significativas, que podrían modificar el resultado final del análisis. Previamente al ajuste del modelo se valoró la posible colinealidad entre las variables candidatas. Para ello se utilizaron técnicas de valoración de asociación como la *d de Somer* y los test de diagnóstico de colinealidad más habituales¹⁸⁷. Como proceso de modelización utilizamos siempre una “estrategia hacia delante”. Los términos de interacción se analizaron conjuntamente en primer lugar, pero no fueron incluidos en el modelo final al no ser significativos. Para retirar una variable utilizamos los criterios habituales sobre los valores del *estadístico de Wald*. Este modelo máximo cumple los requisitos que se consideran necesarios para que los resultados finales tengan credibilidad clínica. Las variables seleccionadas tienen en común ser relevantes, fáciles de medir y, las que son categóricas, tienen una estructura ya conocida y

probada en estudios previos¹⁸⁸. Además, el número final es pequeño, disminuyendo así el riesgo de obtener un modelo final sobreoptimista.

Por último se evaluó la capacidad predictiva de estos resultados. Para cada modelo final se construyó la correspondiente *curva ROC*, realizada por los métodos habituales. Para estimar su probabilidad pronóstica se consideró tanto la representación gráfica como el área bajo la curva.

10.4. Representaciones graficas

En las representaciones gráficas se utilizaron los métodos más adecuados a cada situación. Así, se utilizaron histogramas de frecuencia en la representación del peso relativo de variables numéricas o diagramas de cajas cuando se representaron medidas de centralización y dispersión de forma simultánea.

Para establecer la fiabilidad diagnóstica de algunas situaciones clínicas o determinaciones analíticas utilizamos la *curva ROC*

Utilizamos la representación gráfica del *método de Kaplan – Meier* para conocer la probabilidad de supervivencia en el tiempo y usamos la función de riesgo en los casos que se consideró que ofrecía información clínica relevante.

10.5. Paquetes estadísticos

En la realización del estudio se utilizaron los siguientes paquetes estadísticos:

- a) **EPI5**¹⁸⁹ (en el estudio descriptivo).
- b) **SPSS**¹⁹⁰ (en el estudio multivariante y realización de curvas ROC).
- c) **EGRET** for Windows¹⁹¹ (en el análisis de supervivencia y en la realización de los gráficos con el método de Kaplan-Meier).

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Estudiamos 539 episodios de ingreso hospitalario por síndrome de privación alcohólica en 436 pacientes entre Enero de 1987 y Diciembre de 2003. La edad media fue de 45 años (DS 12), con rango entre 20 y 75 años; 492 eran hombres (91,3%). La abstinencia fue el motivo de ingreso en 336 casos (62,3%), de los que 134 consultaron por crisis epilépticas, mientras que 203 (37,6%) ingresaron por otras causas, desarrollando posteriormente la privación alcohólica durante su estancia. De estos, 149 episodios se presentaron en plantas de hospitalización médica y 54 en plantas quirúrgicas. En el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica se consideró que 303 casos presentaban síndrome menor de privación alcohólica y 236 síndrome mayor. Ciento cuarenta y siete casos (48,5%) evolucionaron de síndrome menor de abstinencia alcohólica a delirium tremens, por lo que al final del ingreso hospitalario se contabilizaron 156 casos de síndrome menor (28,9%) y 383 casos de síndrome mayor de privación alcohólica (71,1%). Setenta y dos enfermos incluidos en la serie presentaron más de 1 ingreso por síndrome de abstinencia, contabilizando un total de 175 episodios en este grupo: 51 pacientes presentaron 2 ingresos, en 15 se registraron 3 episodios, en 3 se estudiaron 4 ingresos, 2 enfermos presentaron 5 ingresos y en 1 caso se sumaron 6 ingresos.

Fallecieron un total de 29 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad de 6,6%. El porcentaje de fallecimientos en relación con el número de ingresos hospitalarios por síndrome de abstinencia fue del 5,4% y del 7,5%

si tenemos en cuenta únicamente el grupo de enfermos con síndrome mayor de abstinencia, puesto que todos los casos menos 1 presentaban síndrome mayor de deprivación alcohólica

Los motivos del cese o disminución en la ingesta alcohólica fueron: enfermedad médica o quirúrgica que motivaba por si misma ingreso hospitalario o un ingreso hospitalario por cualquier causa en 240 casos (44,5%), voluntaria en 173 (32,1%), y enfermedad médica banal que no precisaba ingreso en 126 (23,3%). La ingesta media diaria habitual de alcohol calculada fue de 240 gr. (DS 89,9), con rango entre 80 y 500 gr. diarios. El 57,9% consumía solamente vino, el 2,8% cerveza, el 1,6% licores de alta graduación y el 37,7% bebían habitualmente varios tipos de bebidas alcohólicas. El 42,5% de los 314 casos en los que estaba registrado el hábito tabáquico eran fumadores.

En la tabla 3 se muestran las frecuencias de las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome de deprivación en el momento del diagnóstico. En ella los porcentajes están referidos al número de casos en los que dicho dato se recogió de forma fiable, o casos válidos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica presentes en el momento del diagnóstico.

	n (%)	Válidos
Temblor	449 (98,2)	457
Sudoración	352 (89,8)	392
Alucinaciones	251 (59,7)	420
Visuales	213 (50,7)	
Auditivas	6 (1,4)	
Mezcla	32 (7,6)	
Crisis epilépticas	221 (41)	539
Inquietud psicomotriz	398 (77,1)	516
Delirio	236 (43,8)	539

Las características de las crisis epilépticas recogidas en 221 episodios de síndrome de abstinencia se detallan en la tabla 4. Treinta y cinco de estos enfermos (15,8%) presentaban un diagnóstico previo de epilepsia y/o tomaban tratamiento anticomicial. En 194 casos se realizó una TAC cerebral durante el ingreso. Esta fue normal en 88 (45,3%), apreciaba atrofia cerebral y/o cerebelosa desproporcionadas para la edad en 89 (45,8%), y resultó patológica con otros hallazgos en 17 (8,7%) (6 hemorragias parenquimatosas, 5 hematomas subdurales crónicos, 4 áreas de porencefalia secundarias a traumatismo, 1 tumor cerebral y 1 hidrocefalia). Se solicitó un EEG en 133 episodios de abstinencia complicada con crisis comiciales, con los siguientes resultados: normal o con hallazgos inespecíficos en 121 (90,9%), foco epiléptico en 11 (8,2%), encefalopatía hepática en 1 (0,7%).

Tabla 4. Características de 221 casos de síndrome de abstinencia alcohólica con crisis epilépticas.

		n = 221
Tipo		
Generalizadas		216 (97,7%)
Parciales		4 (1,8%)
Parciales complejas		1 (0,4%)
Número		
Media (DS)		2,02 (1,2)
1 o 2		162 (73,3%)
3 o 4		44 (19,9%)
5 o más		15 (6,7%)

Se registraron las constantes físicas en el momento del diagnóstico del síndrome de abstinencia. La TA sistólica media en la serie fue 137 mmHg (DS 20,9) y la TA diastólica 79,6 mmHg (DS 13,9). Asimismo, la frecuencia cardiaca media fue 99 lpm (DS 18,6) y la temperatura axilar más alta medida en las primeras 24 horas desde el diagnóstico 37,5 °C (DS 0,7). Las diferencias entre las constantes de los casos con síndrome menor y mayor de privación alcohólica se muestran en la tabla 5.

En los episodios en los que el motivo de ingreso fue la abstinencia (datos disponibles en 321 casos), sin un proceso médico o quirúrgico concomitante, la temperatura axilar más alta medida en las primeras 24 horas desde el diagnóstico fue 37,4°C (DS 0,7). De ellos, 110 (34,2%) presentaron $T^a \leq 37^\circ\text{C}$, 167 (52%) $T^a > 37$ y $\leq 38^\circ\text{C}$ y 44 (13,8%) $T > 38^\circ\text{C}$. Siempre dentro de este grupo, 24 de 127 casos (18,9%) con síndrome mayor de privación y 20 de 194 (10,3%) con síndrome menor presentaron $T^a > 38^\circ\text{C}$.

Tabla 5. Constantes físicas en el momento del diagnóstico de síndrome menor y mayor de privación alcohólica.

	Síndrome menor	Síndrome mayor	p
TA sistólica (DS)	136,6 (19,3)	138,8 (22,9)	0,1
TA diastólica	78,3 (13,3)	81,4 (14,6)	0,015
Frecuencia cardiaca	94,9 (15)	105,9 (20,9)	0,0001
Temperatura*	37,4 (0,6)	37,6 (0,7)	0,027

*Temperatura más alta en las primeras 24 horas

El 66,6% de los enfermos no presentaban un diagnóstico previo al ingreso de hepatopatía. El 23,4% (126 casos) estaban diagnosticados de esteatosis hepática alcohólica y el 10% (54 casos) de cirrosis en base a criterios clínico-analíticos. De estos últimos, 3 pacientes tenían biopsias con cirrosis alcohólica y 1 con cirrosis por VHC. No se registraron más casos de hepatopatía por VHC. Se realizaron 156 ecografías abdominales en toda la serie. Éstas clasificaron como esteatosis al 57% y como cirrosis al 5% de los enfermos sin diagnóstico de hepatopatía previa. En los pacientes con diagnóstico previo de esteatosis, la ecografía mostró datos sugestivos de cirrosis en un 21%. En cambio, el 94% de los casos con cirrosis fueron confirmados en el mismo sentido por ecografía. Los enfermos cirróticos bebían una cantidad media diaria de etanol inferior a la de los no cirróticos [230,6 (DS 87,5) gr/d, comparado con 241,8 (DS 89) gr/d; **p=0,003**].

En los pacientes con diagnóstico previo al ingreso establecido de cirrosis se calculó el índice de Child - Pugh. El 50% (27 casos) presentaban un estadio C, el 48,1% (26) estadio B y 1,8% (1) estadio A. Se pudo calcular la clasificación de Mendenhall en 428 episodios de síndrome de abstinencia: 406

casos (94,8%) pertenecían al grupo I, 3 (0,7%) al grupo II, y 19 (4,4%) al grupo III. Finalmente, fue posible determinar el índice de Maddrey en 406 casos, con un valor medio de 8,5 (DS 11,5).

El 17% (92 casos) del total presentaba otras patologías médicas: respiratoria crónica en 39 (17 bronquitis crónica, 12 EPOC, 5 bronquiectasias y 3 paquipleuritis, 2 asma), neurológica en 35 (todos epilepsia, o en tratamiento anticomicial), cardiovascular en 15 (7 HTA, 6 fibrilación auricular crónica, 2 miocardiopatía dilatada), diabetes tipo 2 en 3.

La tabla 6 muestra los valores medios de los principales valores hematológicos determinados en el momento del diagnóstico y la tabla 7 la de las principales determinaciones bioquímicas.

Tabla 6. Parámetros hematológicos en el síndrome de abstinencia alcohólica

	Media (DS)	n
Hemoglobina (gr/dl)	13,3 (2,1)	534
Hematocrito (%)	39,3 (6,2)	534
VCM (fl)	101,4 (5,5)	534
Leucocitos (/mm ³)	8.964 (3585)	534
Plaquetas (/mm ³)	160.845 (89.842)	534
Fibrinógeno (mg/dl)	372 (144,6)	505
Índice Quick (%)	86 (20,2)	505

Tabla 7. Parámetros bioquímicos en el síndrome de abstinencia alcohólica

	Media (DS)	n
Na (mEq/l)	136,7 (4,3)	525
K (mEq/l)	3,7 (0,5)	527
Urea (mg/dl)	26,9 (20)	513
Creatinina (mg/dl)	0,93 (0,4)	364
Bilirrubina total (mg/dl)	1,92 (2,4)	428
Bilirrubina directa (mg/dl)	1,34 (2,2)	227
ALT (U/l)	60,7 (48,2)	497
AST (U/l)	109,6 (151,6)	502
GGT (U/l)	420 (496,3)	469
ALP (mg/dl)	90,3 (58,4)	295
Albúmina (mg/dl)	3,6 (0,6)	448
Magnesio (mg/dl)	1,6 (0,4)	146

Las complicaciones clínicas desarrolladas en planta de hospitalización convencional durante el ingreso se detallan en la tabla 8. Además se registraron casos esporádicos de pancreatitis aguda (1), hepatitis alcohólica (2), insuficiencia renal aguda (3), rabdomiolisis (1), polineuropatía alcohólica (2) y artritis gotosa (2).

Tabla 8. Complicaciones del síndrome de abstinencia en planta de hospitalización convencional en 539 episodios de síndrome de abstinencia.

	n (%)
Infecciosas	
Flebitis por catéter	74 (13,7)
Traqueobronquitis	36 (6,6)
Neumonía	25 (4,6)
Infección urinaria	22 (4)
Sepsis	14 (2,6)
Taquiarritmia*	10 (1,8)
Encefalopatía de Wernicke	10 (1,8)
Hemorragia digestiva**	5 (0,9)
De la enfermedad de ingreso	58 (10,7)

*7 casos de fibrilación auricular paroxística y 4 de taquicardia paroxística supraventricular

**5 casos de síndrome de Mallory-Weiss

Los tratamientos utilizados en planta de hospitalización convencional incluyeron fundamentalmente clometiazol, neurolépticos, tiapride y benzodiacepinas. Los 3 primeros grupos se administraron tanto por vía intravenosa como oral, mientras que la administración de benzodiacepinas por vía parenteral fue excepcional. Sus frecuencias de administración se muestran en la tabla 9. La combinación más frecuentemente utilizada fue clometiazol y benzodiacepinas en 65 casos, seguida de clometiazol y tiapride en 44 casos. Cuando se utilizaron 3 fármacos la combinación más frecuente fue clometiazol, benzodiacepinas y tiapride (15 casos).

En 66 casos (12,2%) se administró etanol en forma de vino por vía oral tras el ingreso, ya fuera como profilaxis del delirium o como tratamiento de sus manifestaciones menores o iniciales. No se guardaron registros en las historias clínicas de la dosis de vino utilizada.

Tabla 9. Fármacos administrados en planta de hospitalización en el síndrome de abstinencia alcohólica.

	n = 539 (%)
Clometiazol	473 (87,8)
Benzodiacepinas	160 (29,7)
Tiapride	123 (22,8)
Neurolépticos	117 (21,7)
1 solo fármaco	267 (49,5)
2 fármacos	192 (35,6)
3 o más fármacos	80 (14,9)

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS INGRESADOS EN UCI

La tasa de traslados a UCI fue del 37,8% (IC 95% 33,1-37,8). Ciento sesenta y cinco de 436 enfermos fueron ingresados en UCI en al menos 1 ocasión; 26 fueron trasladados más de 1 vez. El porcentaje de ingresos en UCI en relación al número total de episodios de síndrome de abstinencia estudiados fue del 35,4% (191 casos). De estos, 188 presentaban síndrome mayor de privación, por lo que el porcentaje de ingresos en UCI referido al grupo con delirium tremens supone el 49%. Si tenemos en cuenta el motivo de ingreso, fueron trasladados a UCI el 31,5% de los casos ingresados por síndrome de abstinencia y el 41,9% de los ingresados por otro motivo.

Ciento cincuenta episodios (78,5%) se trasladaron a UCI por agitación incontrolable, 15 (7,8%) por depresión respiratoria iatrógena relacionada con el tratamiento, 6 (3,1%) por enfermedad no relacionada con el delirium, 1 (0,5%) por sepsis y 18 (9,4%) por otros motivos.

El 69,6% (133 pacientes) de los casos ingresados en UCI precisó intubación orotraqueal y ventilación mecánica, que se prolongó durante 9,6 (DS 9,5) días. Fue necesaria la utilización de aminas vasoactivas por inestabilidad hemodinámica en 24 casos (12,5%) durante una media de 7,3 (DS 7,8) días. Las complicaciones clínicas registradas durante la estancia en la UCI se detallan en la tabla 10. Agrupando las complicaciones registradas, 122 casos (63,8%) presentaron complicaciones infecciosas intraUCI. De ellos, 73 sufrieron infecciones respiratorias, 23 infecciones no respiratorias y 26 ambas.

Los tratamientos utilizados en UCI difirieron ligeramente de los empleados en planta de hospitalización: en 149 casos (78%) se empleó clometiazol, en 131 (68,5%) benzodiacepinas, en 125 (65,4%) neurolépticos y en 125 (65,4%) propofol. Todos ellos fueron utilizados en su formulación intravenosa. Se usó un solo fármaco en 17 casos (8,9%), 2 fármacos en 57 casos (29,8%) y 3 o más fármacos en 119 casos (61,2%). Las combinaciones más frecuentemente usadas fueron benzodiacepinas, clometiazol, neurolépticos y propofol (48 casos), seguida de benzodiacepinas, clometiazol y neurolépticos (26 casos).

Tabla 10. Complicaciones intraUCI en el síndrome de abstinencia de 191 episodios

	n (%)
Infeciosas	
Neumonía	57 (29,8)
Infección respiratoria sin neumonía	44 (23)
Infección urinaria	19 (10,1)
Infección catéter	17 (8,9)
Bacteriemia	17 (8,9)
Celulitis	6 (1,1)
Relacionadas con la intubación*	17 (8,9)
Shock	17 (8,9)
Insuficiencia cardiaca	15 (7,8)
Arritmia cardiaca**	14 (7,3)
Neurológicas***	12 (6,3)
Distress respiratorio	7 (1,3)
Hemorragia digestiva****	6 (3,1)
Otras*****	9 (4,7)

* traqueostomía y complicaciones relacionadas 12, Parálisis cuerda vocal 5.

**5 fibrilación auricular rápida, 4 flutter, 3 taquicardia paroxística supraventricular, 2 bloqueos de segundo grado, 1 taquicardia ventricular.

***5 polineuropatía del enfermo grave, 3 status epiléptico, 2 encefalopatía anóxica, 2 encefalopatía hepática.

****4 por varices esofágicas y 2 por lesiones agudas de la mucosa gástrica.

*****insuficiencia renal aguda (4), rabdomiolisis (2), hemoptisis masiva (2) y neumotórax (1).

3. DIFERENCIAS ENTRE SÍNDROME MENOR Y MAYOR DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Se analizaron las diferencias existentes entre los casos con diagnóstico final de síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica. Esta comparación incluyó la totalidad de los casos de síndrome de abstinencia alcohólica de la serie, enfrentando los pacientes con delirium tremens con aquellos que no evolucionaron a las formas más graves de deprivación. En la tabla 11 se recogen algunas diferencias en diversos aspectos epidemiológicos y clínicos.

Tabla 11. Diferencias entre síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica.

	Síndrome menor (n = 156)	Síndrome mayor (n = 383)	p
Edad (años) [†]	46,3 (12,9)	45,1 (11,6)	0,3
Hombre	139 (89%)	353 (92,1%)	0,25
Tiempo abstinencia (horas) [†]	56,2 (34,6)	55,1 (33,1)	0,89
Gramos de alcohol/día	225 (88,5)	246,5 (89,9)	0,03
Causa abandono ingesta			
Enfermedad sin ingreso	61 (39,1%)	157 (40,9%)	
Voluntaria	59 (37,8%)	114 (29,7%)	0,14
Ingreso hospitalario	36 (23%)	112 (29,2%)	
Crisis epilépticas	49 (31,4%)	172 (44,9%)	0,004
Alucinaciones*	76 (48,7%)	175 (45,6%)	0,31
Temblor*	139 (97,8%)	310 (98,4%)	0,7
Sudoración*	111 (91,7%)	271 (88,9%)	0,39

*El porcentaje está calculado sobre los casos en que el dato estaba registrado

†Media (DS)

No se objetivaron diferencias significativas respecto a la presencia de hepatopatía subyacente, y dentro de este apartado, en la existencia de esteatosis o cirrosis, entre los grupos de síndrome menor y mayor de

abstinencia. En pacientes cirróticos, tampoco se apreciaron diferencias en el número de casos con Child B y Child C, entre ambos grupos. Asimismo, la clasificación de Mendenhall y el índice de Maddrey, no sirvieron para establecer diferencias entre los casos de síndrome menor y mayor de privación. En la tabla 12 se detallan los resultados de diversas variables analíticas de ambos grupos, obtenidas en el momento más cercano disponible al diagnóstico hospitalario de síndrome de abstinencia alcohólica.

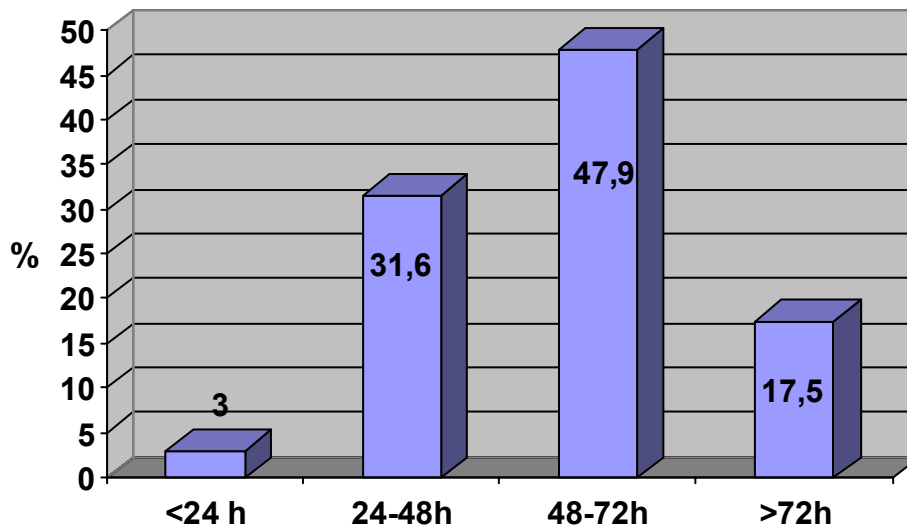
Tabla 12. Variables analíticas en el síndrome menor y mayor de abstinencia alcohólica.

	Síndrome menor	Síndrome mayor	p
Hb (gr/dl)	13,3 (2)	13,2 (2,1)	0,47
VCM (fl)	100,8 (5,5)	101,6 (5,5)	0,07
GGT (u/l)	446,2 (600)	410,4 (447)	0,52
AST (u/l)	112,8 (111,7)	108,3 (165,5)	0,27
ALT (u/l)	65,1 (47,5)	58,9 (48,9)	0,19
Bilirrubina total (mg/dl)	2 (2,4)	1,8 (2,4)	0,17
Índice Quick (%)	87,8 (19,8)	85,3 (20,4)	0,1
Albúmina (mg/dl)	3,7 (0,6)	3,5 (0,6)	0,02
Na (mEq/l)	136,9 (4,1)	136,6 (4,4)	0,33
K (mEq/l)	3,9 (0,5)	3,7 (0,5)	0,003
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,4)	0,9 (0,4)	0,07

4. CURSO TEMPORAL DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DURANTE EL INGRESO HOPITALARIO

El tiempo medio de abstinencia desde el cese o descenso de la ingesta alcohólica hasta el diagnóstico de síndrome de privación alcohólica fue de 50,4 horas (DS 28,5). Este intervalo fue significativamente mayor en los casos que ingresaron por abstinencia, [54,4 horas (DS 31,1)], que en los que ingresaron por otro motivo [45,1 horas (DS 23,9)] ($p < 0,001$). En la figura 2 se muestran los porcentajes de casos correspondientes a diferentes intervalos temporales de tiempo de abstinencia hasta el diagnóstico de la privación.

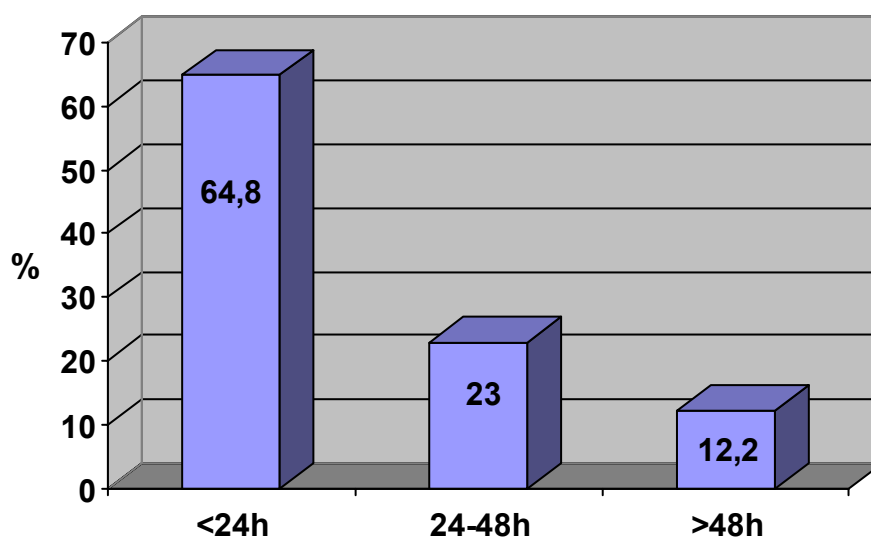
Figura 2. Tiempo de abstinencia en horas hasta el diagnóstico de síndrome de privación alcohólica



Las crisis comiciales aparecieron 35 horas (DS 23,3) desde el descenso o cese de la ingesta de alcohol. No se observaron diferencias en el momento de aparición de las crisis según el motivo de ingreso fuera el propio síndrome de abstinencia [35,1 horas (DS 23,6)] u otro motivo [37,5 horas (DS 22,2)]

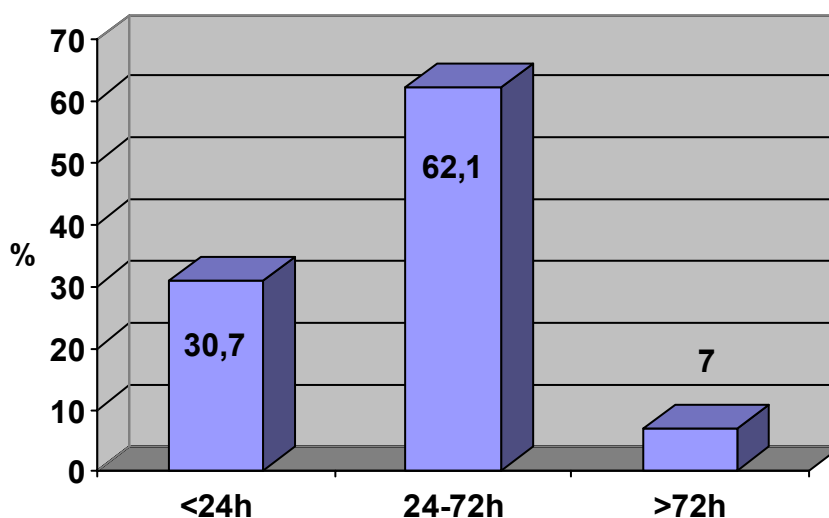
($p=0,6$). La mayor proporción de las mismas se produjo en las primeras 48 horas desde la abstinencia (figura 3).

Figura 3. Momento de aparición de las crisis comiciales, en horas, desde el inicio de la abstinencia alcohólica.



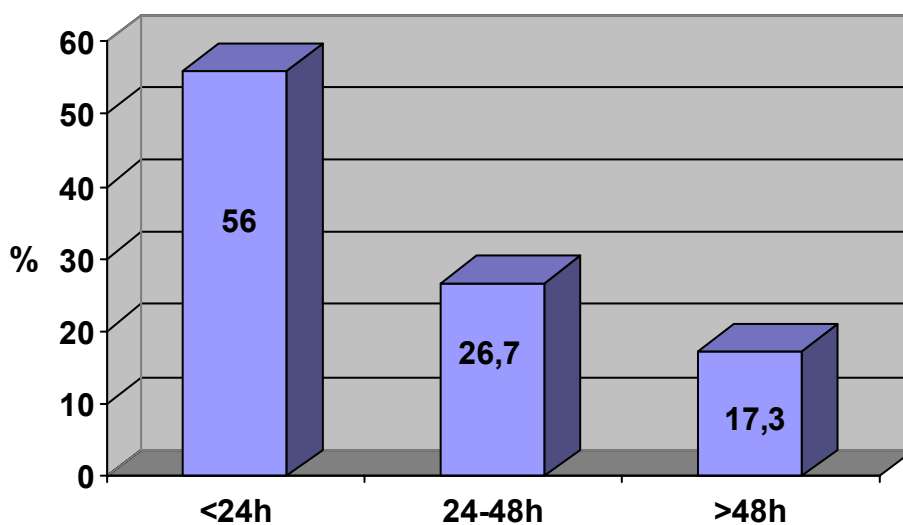
En los enfermos que no evolucionaron a delirium tremens, la duración media del síndrome menor de privación alcohólica fue de 46,4 horas (DS 23,1). En estos casos, solo un pequeño porcentaje prolongó las manifestaciones clínicas de la abstinencia más allá de 72 horas, tal como se muestra en la figura 4.

Figura 4. Duración del síndrome menor de privación alcohólica, en intervalos de horas.



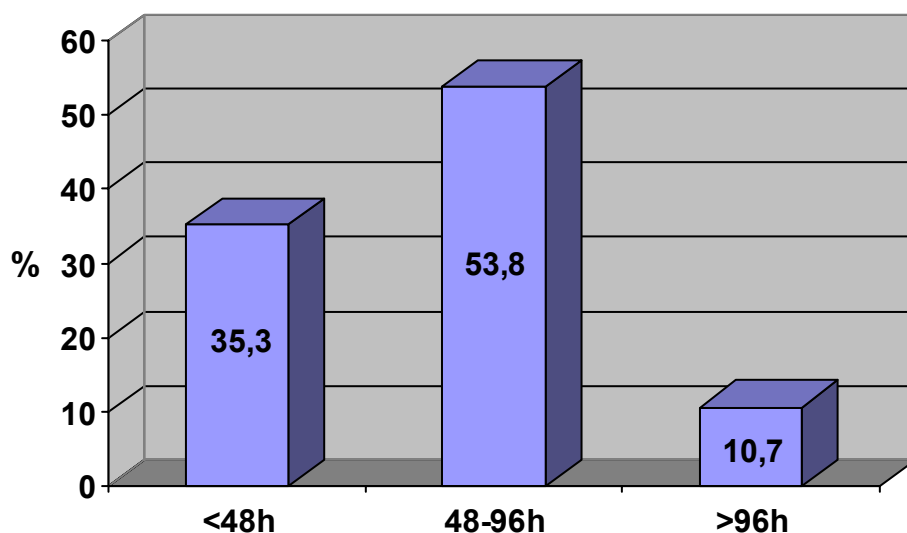
En los enfermos con síndrome menor de abstinencia que evolucionaron a delirium tremens, el diagnóstico de síndrome mayor de privación alcohólica se realizó por término medio a las 40,2 horas (DS 29,4) de evolución desde el diagnóstico de abstinencia. En las tres cuartas partes de los casos esto ocurrió en las primeras 48 horas de evolución de los síntomas (figura 5).

Figura 5. Momento de aparición de delirium tremens desde el diagnóstico de síndrome menor de abstinencia alcohólica, en intervalos de horas.



En los enfermos con delirium tremens que no fueron trasladados a UCI (195 casos), el periodo de delirium se prolongó durante 73,9 (DS 41,5) horas, la mayoría de los casos con una duración inferior a 4 días (figura 6). En la tabla 13 se detallan los intervalos temporales de duración de manifestaciones clínicas del síndrome menor y mayor de abstinencia de los casos no trasladados a UCI, en relación al número de casos.

Figura 6. Duración del periodo de delirium tremens en pacientes no trasladados a UCI, en intervalos de horas.



La suma de los intervalos temporales descritos obtiene la duración global del cuadro de síndrome mayor de privación alcohólica (síndrome menor más delirium tremens) en los casos no trasladados a UCI, de 89,2 (DS 51) horas, donde el 87,7% de los casos presentó una duración inferior a las 120 horas (figura 7). En la figura 8 se muestra gráficamente la evolución temporal y de las manifestaciones clínicas, en los enfermos que ingresaron por síndrome de abstinencia alcohólica y no se trasladaron a la UCI.

Tabla 13. Intervalos temporales (en horas) de duración de manifestaciones clínicas del síndrome menor y mayor de abstinencia en relación al número de casos.

	Síndrome menor n=156 (%)	Delirium tremens n=195 (%)
≤ 24	48 (30.7)	15 (7.7)
25 - 48	66 (42.3)	54 (27.7)
49 - 72	31 (19.8)	66 (33.8)
73 - 96	9 (5,7)	39 (20)
> 96	2 (1.2)	21 (10,7)

Figura 7. Duración global del síndrome mayor de privación alcohólica en pacientes no trasladados a UCI, en intervalos de horas.

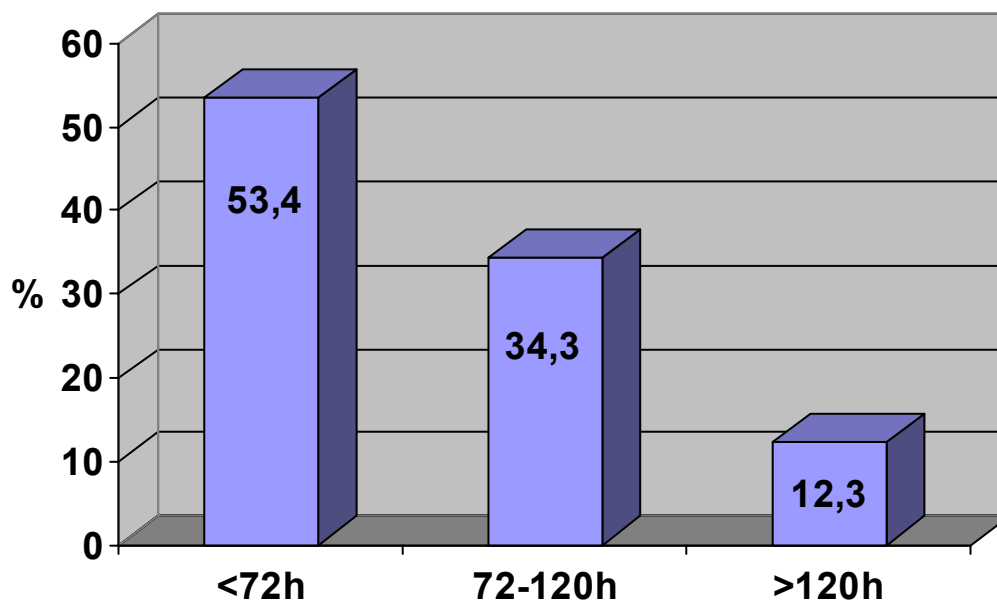
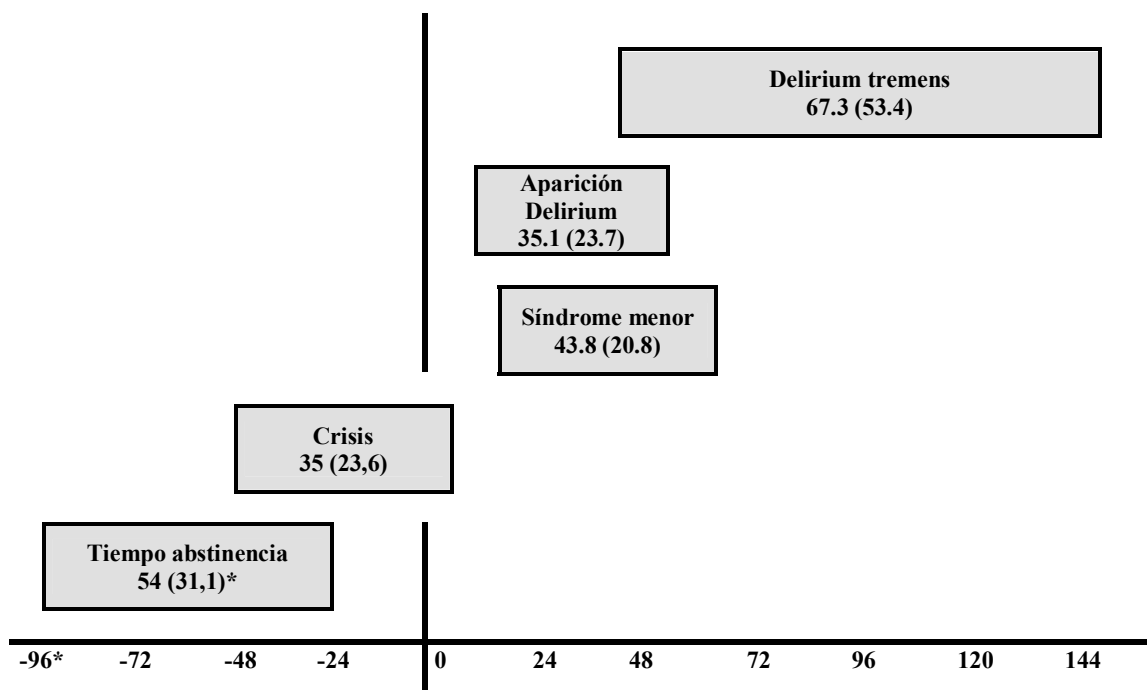


Figura 8. Evolución temporal y duración de las manifestaciones clínicas en los enfermos que ingresaron por síndrome de abstinencia alcohólica y no ingresaron en UCI.



*horas (DS)

El punto 0 marca el momento del ingreso

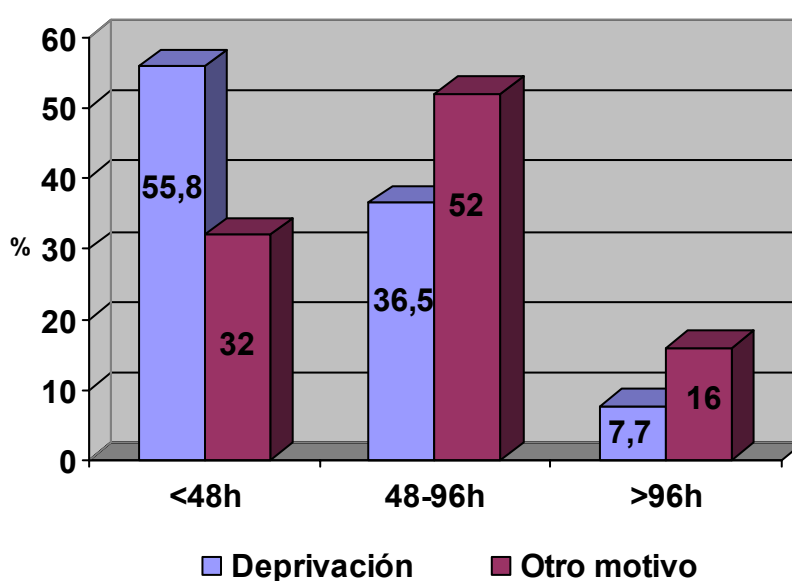
Cuando se compararon los tiempos de evolución de los diferentes intervalos mencionados (síndrome menor, delirium y totalidad del síndrome mayor de abstinencia), en función de que el enfermo hubiera ingresado por el propio síndrome de abstinencia o por una enfermedad médica o quirúrgica, se observó una tendencia a presentar manifestaciones clínicas más prolongadas en caso de ingresar por un motivo diferente a la abstinencia (tabla 14). El mismo concepto se expresa de forma gráfica y complementaria en la figura 9 respecto a la duración del periodo de delirium tremens.

Tabla 14. Duración del síndrome de abstinencia alcohólica en función del motivo de ingreso.

	Ingreso por abstinencia	Ingreso por otro motivo	p
Síndrome menor*	43,8 (20,8)	51,1 (26,9)	0,06
Aparición de delirium	35,1 (23,7)	49,2 (36,2)	0,07
Delirium tremens	67,3 (53,4)	82 (42)	0,004
Síndrome mayor (total)	83,1 (43,3)	100,4 (61,4)	0,04

*horas. Media (DS)

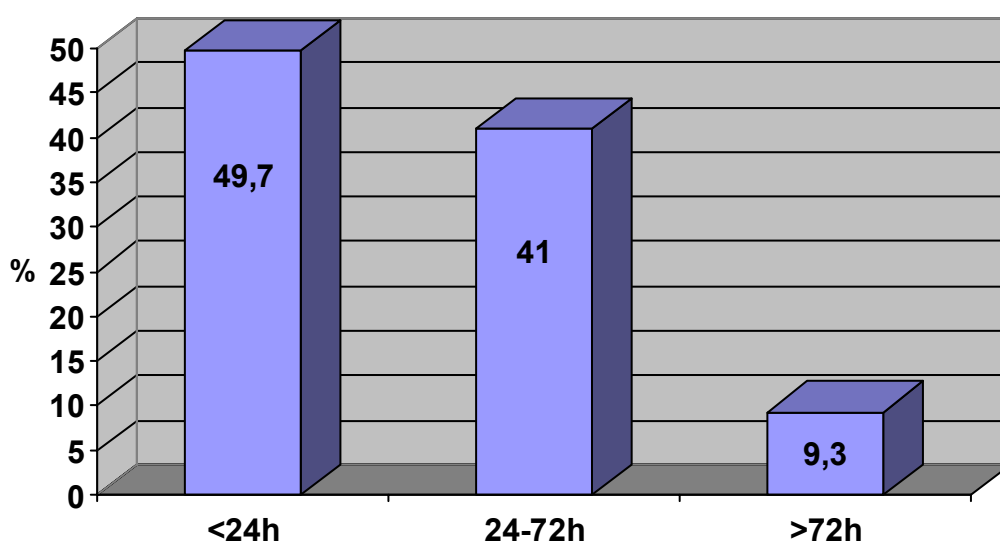
Figura 9. Duración de delirium tremens según el motivo de ingreso, en horas.



En los casos en que fue preciso el traslado a la UCI, este se produjo a los 40,8 horas (DS 60), desde el diagnóstico del síndrome de abstinencia, la mitad de ellos en las primeras 24 horas (figura 10). Los pacientes ingresados por síndrome de abstinencia fueron trasladados antes que los casos ingresados por otro motivo [33.6 h (DS 76.8) vs 52.8 h (DS 38.4), $p < 0,001$]. Por otra parte, en los enfermos ingresados en UCI que no precisaron intubación orotraqueal (58 casos), la duración del delirium tremens fue superior a los casos no trasladados a UCI [79,5 h (DS 13,9) vs 73,9 h (DS 41,5), $p < 0,04$], aunque esto no afectó a la duración total del síndrome mayor de privación

alcohólica [91,5 h (DS 17,8) vs 89,2 (DS 51), $p=ns$]. La estancia media global en UCI en días fue 10,2 (DS 9,8), y el tiempo medio de intubación orotraqueal 9,6 d (DS 9,5). La necesidad de ventilación mecánica prolongó el ingreso en UCI [12,7 d con ventilación mecánica (DS 10,7) vs 4,6 d sin ventilación mecánica (DS 2,9), $p<0,001$].

Figura 10: Tiempo desde el diagnóstico de síndrome de abstinencia hasta el ingreso en UCI, en horas.



La estancia media global hospitalaria para toda la serie fue 14,2 d (DS 12). La estancia en UCI casi duplicó el tiempo de ingreso hospitalario respecto a los pacientes que no precisaron traslado a dicha unidad [20 d (DS 15,2) vs 11 (DS 8,2), $p<0,001$]. La necesidad de intubación orotraqueal condicionó la estancia hospitalaria en el mismo sentido [22,6 d (DS 16,6) vs 13,9 d (DS 8,6), $p<0,001$].

5. TENDENCIAS TEMPORALES EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Se realizó una valoración de los cambios producidos en el tiempo durante el periodo de estudio en el número de ingresos, la estacionalidad de los mismos y en otros parámetros como el porcentaje de ingresos en UCI o la mortalidad asociada al síndrome de abstinencia alcohólica en régimen hospitalario.

En la figura 11 se muestra la evolución del número de ingresos, observando una ligera tendencia a su disminución, aunque con diferencias anuales importantes que limitan esta interpretación. La estancia media hospitalaria en días de los ingresos por abstinencia alcohólica también ha disminuido en los últimos años aunque se mantiene por encima de los 10 días (figura 12). De interés resulta la observación de que se observa una concentración de los ingresos en los meses calurosos, de Mayo a Agosto, (figura 13), tendencia que se mantiene si agrupamos los ingresos en periodos de 4 años (figura 14). Si separamos los episodios en función del motivo de ingreso se aprecia que esta tendencia depende de la concentración de los ingresos por síndrome de deprivación alcohólica y no de los episodios que desarrollan la abstinencia tras un ingreso por una enfermedad aguda (figuras 15 y 16).

Figura 11. Evolución del número de ingresos durante el periodo d estudio (1987-2003).

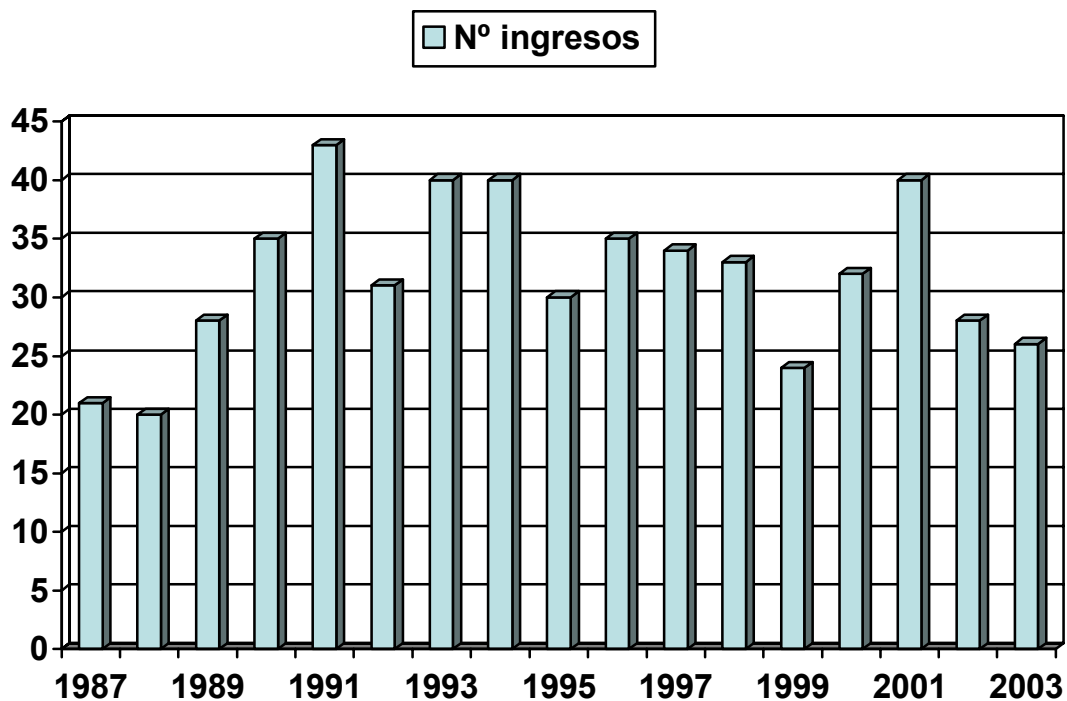


Figura 12. Evolución de la estancia media hospitalaria (en días) durante el periodo de estudio (1987-2003).

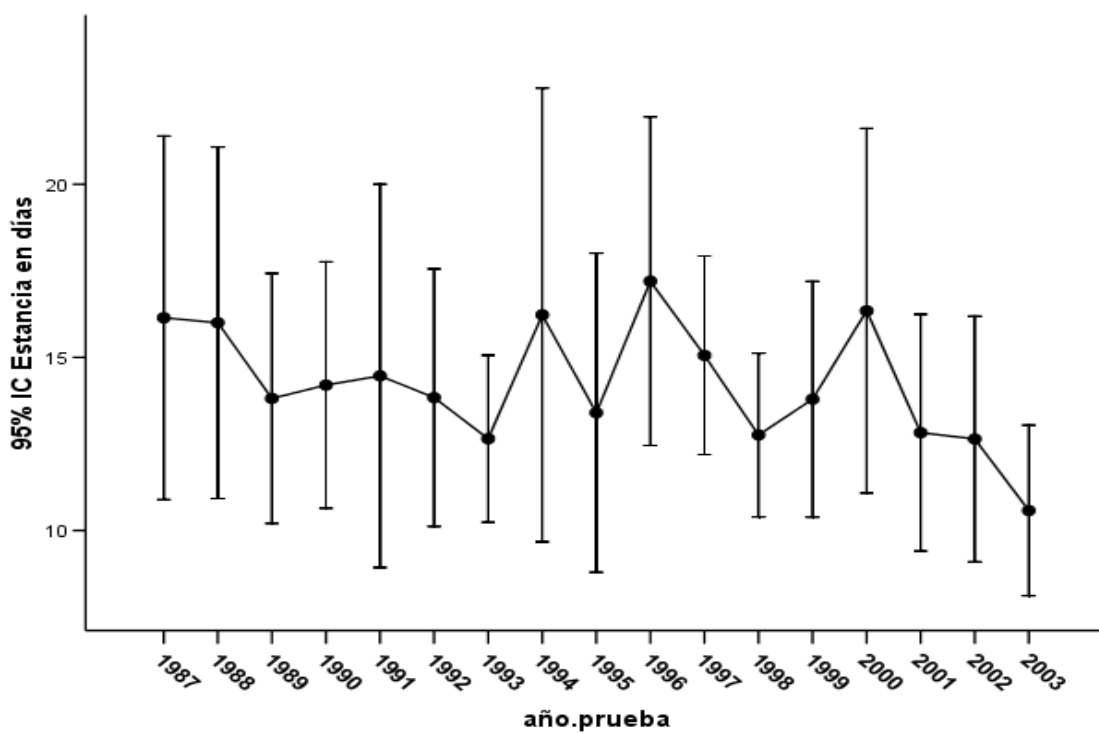
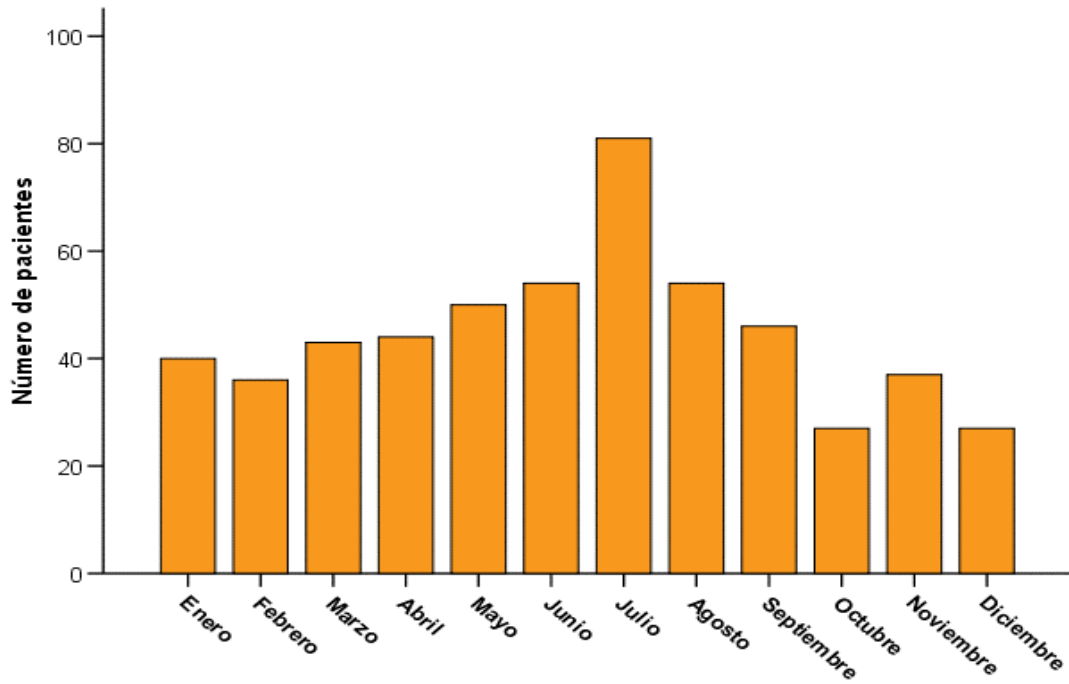


Figura 13. Distribución de los episodios de síndrome de abstinencia por meses durante el periodo de estudio (1987-2003).



F

Figura 14. Distribución de los episodios de síndrome de abstinencia por meses agrupados en periodos de 4 años durante el periodo (1987-2003).

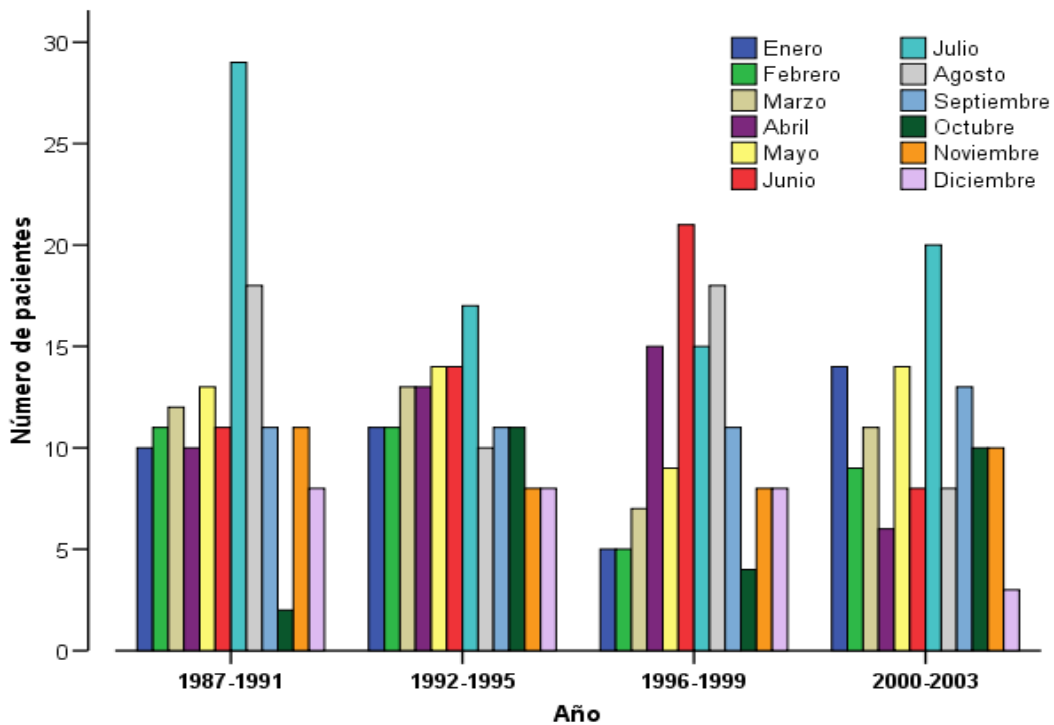
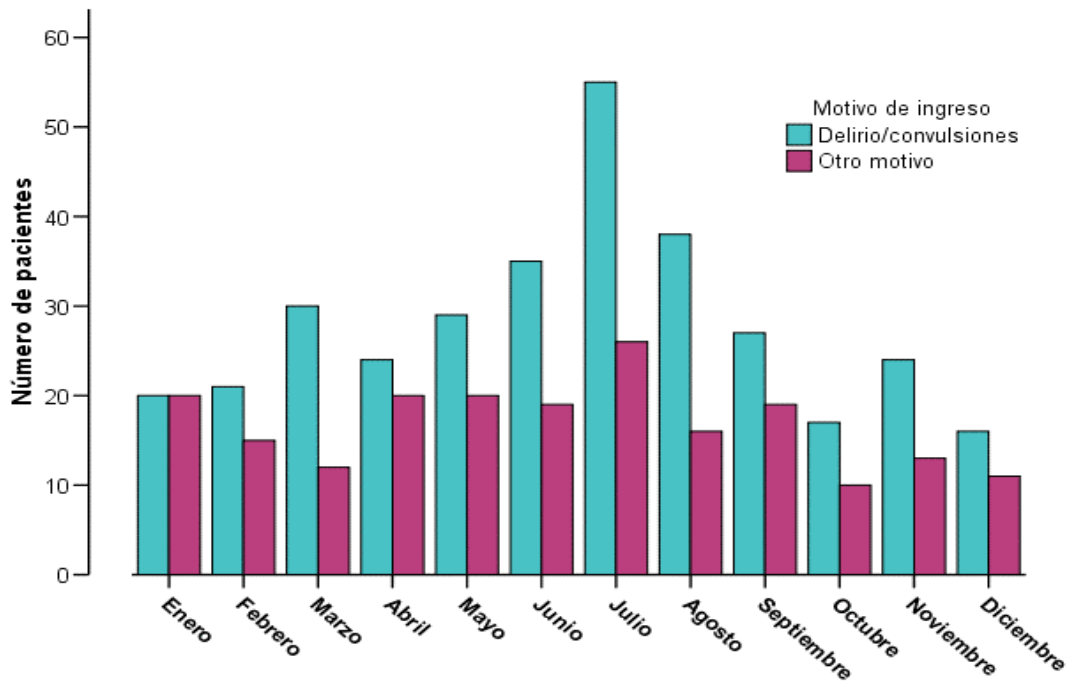
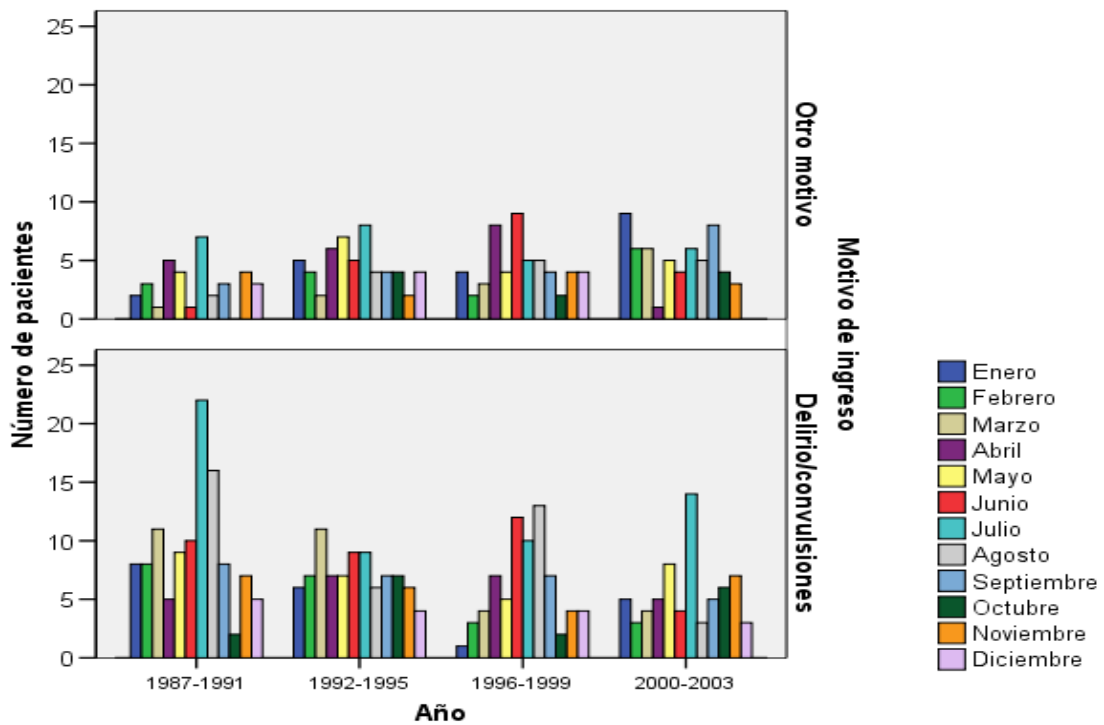


Figura 15. Distribución de los episodios de síndrome de abstinencia por meses en función del motivo de ingreso.



Fi

Figura 16. Distribución de los episodios de síndrome de abstinencia por meses en función del motivo de ingreso, en periodos de 4 años.



En las figura 17 se puede apreciar la evolución ascendente del porcentaje de ingresos en UCI en relación al número de ingresos total anual. En la figura 18 se muestra la evolución descendente del porcentaje de pacientes que, después de ser trasladados a UCI, precisaron intubación orotraqueal. El porcentaje de fallecimientos sobre el número anual de episodios se detalla en la figura 19.

Figura 17. Evolución del porcentaje de ingresos en UCI sobre el total de ingresos anuales por síndrome de abstinencia.

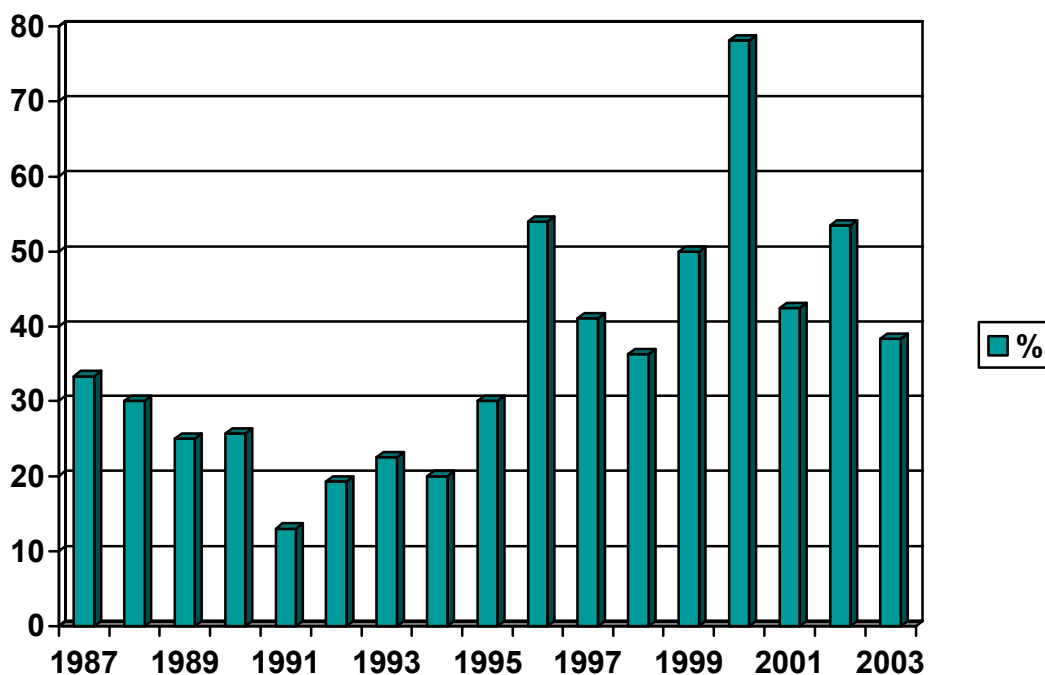


Figura 18. Evolución del porcentaje de pacientes trasladados a UCI que sufrieron intubación orotraqueal.

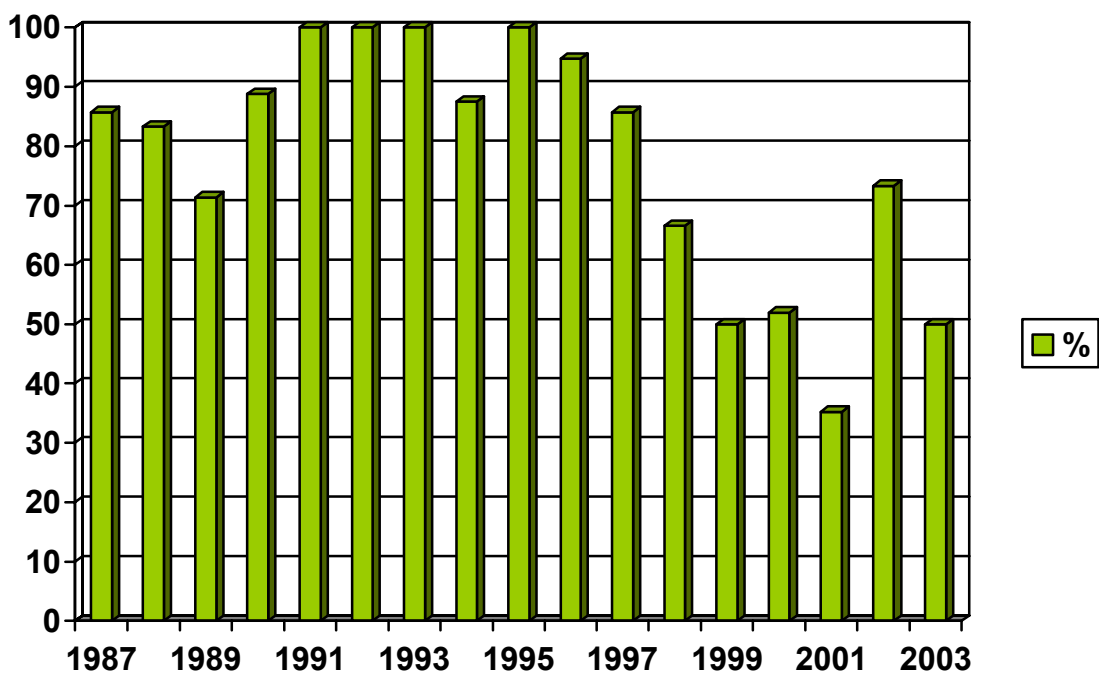
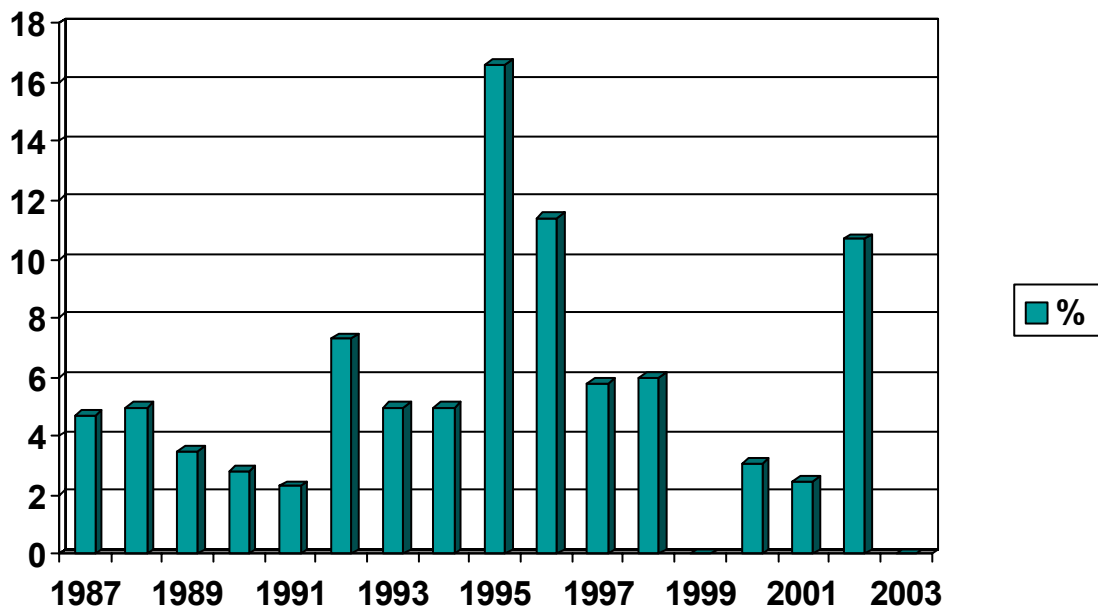


Figura 19. Evolución del porcentaje de fallecimientos anual sobre el número de ingresos por síndrome de abstinencia.



6. DIFERENCIAS POR SEXO EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Se compararon las características de los episodios de síndrome de privación alcohólica en cuanto al sexo, contabilizando 492 casos en varones (91,2%) y 47 en mujeres (8,8%).

En la tabla 15 se muestran algunas diferencias respecto a sus características basales y la forma clínica de presentación de la abstinencia. Las mujeres presentaron una ingesta diaria de alcohol inferior a los hombres. En el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia el porcentaje de hombres con delirium tremens fue superior al de mujeres, aunque estas diferencias desaparecieron al final del ingreso hospitalario.

Tabla 15. Diferencias por sexos en el síndrome de abstinencia alcohólica.

	Hombres (n = 492)	Mujeres (n = 47)	p
Edad*	45,2 (12)	47,3 (12)	0,2
Motivo ingreso			
Abstinencia	307 (62,4%)	29 (61,7%)	0,8
Otro	185 (37,6%)	18 (38,3%)	
Gr alcohol/día*	243,7 (89,1)	200,9 (90)	0,005
Fumador**	224 (76,7%)	5 (22,7%)	<0,001
Alucinaciones**	230 (60,5%)	21 (52,5%)	0,3
Crisis epilépticas	204 (41,5%)	17 (36,2%)	0,4
Nº crisis			
No	288 (59,3%)	30 (63,8%)	
1 o 2	144 (29,6%)	16 (34%)	0,1
3 o más	54 (11,1%)	1 (2,1%)	
Delirium al diagnóstico	225 (45,7%)	11 (23,4%)	0,003
Clasificación final como sd mayor	353 (71,7%)	30 (63,8%)	0,2

*Media (desviación estándar).

**Porcentajes calculados sobre los casos con información disponible

La presencia de cirrosis fue significativamente superior en mujeres. En cambio, los hombres presentaron una mayor incidencia de otras patologías médicas subyacentes diferentes a la hepatopatía. (tabla 16).

No se apreciaron diferencias en cuanto a la duración total del síndrome de abstinencia alcohólica, aunque los hombres presentaron una tendencia hacia delirium más prolongados (tabla 17).

Tabla 16. Diferencias por sexo en la presencia de enfermedades subyacentes.

	Hombres (n = 492)	Mujeres (n = 47)	p
Hepatopatía			
No	333 (67,7%)	26 (55,3%)	
Esteatosis	119 (24,2%)	7 (14,9%)	
Cirrosis	40 (8,1%)	14 (29,8%)	<0,001
Otra patología subyacente	88 (17,9%)	4 (8,5%)	0,001

Tabla 17. Duración del síndrome de abstinencia en horas. Diferencias por sexos.

	Hombres	Mujeres	p
Síndrome menor*	46,1 (21,4)	48,7 (34,3)	0,8
Delirium tremens	76,2 (40,7)	52,5 (23,5)	0,01
Síndrome mayor (total)	89,8 (38,1)	84 (38,1)	0,7

* Media (desviación estándar)

En la tabla 18 se muestran las diferencias entre ambos sexos en cuanto a las variables analíticas recogidas en el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia.

No hubo diferencias en cuanto a la existencia de complicaciones como la necesidad de traslado a UCI o la frecuencia de complicaciones infecciosas respiratorias, esto a pesar de las diferencias observadas en el hábito tabáquico,

o de otro tipo. Tampoco se registraron diferencias en el porcentaje de exitus en cada grupo (tabla 19).

Tabla 18. Variables analíticas: diferencias por sexos.

	Hombres	Mujeres	p
Hemoglobina (gr/dl)*	13,4 (2)	11,7 (2,3)	<0,001
Leucocitos (/mm ³)	9.037 (3.552)	8.184 (3.877)	0,02
VCM (fl)	101 (5,3)	102,7 (7,1)	0,1
Plaquetas (/mm ³)	162.169 (91.125)	146.611 (74.262)	0,3
Na (mEq/l)	136 (4,3)	136 (4,3)	0,4
K (mEq/l)	3,7 (0,5)	3,5 (0,5)	0,004
GGT (U/l)	418 (499,7)	446 (463,9)	0,6
AST (U/l)	109,9 (156,2)	106,8 (90)	0,2
ALT (U/l)	61,4 (49,7)	53 (26,8)	0,6
Bilirrubina total (mg/dl)	1,8 (2,2)	3,1 (4,2)	0,04
Quick (%)	86,9 (19,5)	76,9 (25,3)	0,01
Albúmina (mg/dl)	3,6 (0,6)	3,4 (0,6)	0,04

*Media (desviación estándar)

Tabla 19. Evolución y complicaciones en función del sexo.

	Hombres (n = 492)	Mujeres (n = 47)	p
UCI	177 (36%)	14 (29,8%)	0,3
Infecciones respiratorias intraUCI	92 (52%)	7 (50%)	0,8
Infecciones no respiratorias intraUCI	45 (25,4%)	4 (28,6%)	0,7
Neumonía UCI	54 (30,5%)	3 (21,4%)	0,4
Complicaciones en planta	202 (41,1%)	19 (40,4%)	0,9
Exitus	26 (5,3%)	3 (6,4%)	0,7

7. DIFERENCIAS EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA EN FUNCIÓN DEL MOTIVO DE INGRESO

Con el objeto de valorar si la presentación clínica y la evolución del síndrome de abstinencia alcohólica puede verse alterado por la coexistencia de una enfermedad aguda concomitante, se compararon las características de los episodios de privación en función del motivo de ingreso hospitalario, es decir, separando los ingresados por síndrome de abstinencia alcohólica de los casos en que la privación complicó un ingreso por otra enfermedad médica o quirúrgica. Así, se contabilizaron 336 ingresos por síndrome de abstinencia alcohólica (62,3%) y 203 por otro motivo (37,7%).

Los pacientes ingresados por abstinencia presentaron menor edad [42,8 años (DS 9,8), comparado con 49,9 (DS 13,8); $p < 0,001$]. Como ya se ha comentado, no hubo diferencias en cuanto al sexo. Tampoco en cuanto a la cantidad de alcohol diaria consumida en cada grupo [244,4 (DS 90,2) comparado con 231,6 (DS 89,3); $p = 0,1$]. Los enfermos en el grupo con ingreso por una enfermedad aguda diferente a la abstinencia alcohólica presentaron una mayor incidencia de cirrosis que el grupo ingresado por privación [32 de 203 (15,7%) comparado con 22 de 336 (6,5%); $p = 0,001$].

En cuanto a la forma de presentación clínica, se registró una mayor frecuencia de alucinaciones y crisis epilépticas en el grupo ingresado por abstinencia (tabla 20). No se aportan las diferencias analíticas observadas por entender que pueden estar condicionadas por la enfermedad de base de los pacientes del grupo ingresados por enfermedades agudas.

Tabla 20. Diferencias en función del motivo de ingreso: manifestaciones clínicas.

	Abstinencia (n = 336)	Otro motivo (n = 203)	p
Alucinaciones*	179 (63%)	72 (53%)	0,04
Crisis comiciales	191 (56,8%)	29 (14,4%)	<0,001
Nº de crisis			
No	145 (43,5%)	172 (85,6%)	
1 o 2	135 (40,9%)	25 (12,4%)	<0,001
3 o más	50 (15,2%)	4 (2%)	
Clasificación final como s. mayor	231 (68,8%)	150 (74,6%)	0,1

*Porcentajes calculados sobre los casos con información disponible (284 casos en el grupo abstinencia y 136 en el de ingreso por otro motivo).

En cuanto a su evolución clínica el porcentaje de ingresos en UCI fue superior en el grupo de ingreso por enfermedad aguda diferente a la privación. No se observaron diferencias en cuanto al desarrollo de complicaciones infecciosas o de otro tipo en UCI o en planta de hospitalización. El número de fallecidos fue significativamente superior en el grupo de ingresados por motivos diferentes a la privación (tabla 21).

Tabla 21. Diferencias en función del motivo de ingreso: evolución clínica.

	Abstinencia (n = 336)	Otro motivo(n = 203)	p
UCI	106 (31,5%)	83 (41,9%)	0,02
Intubación orotraqueal*	73 (68,9%)	60 (72,3%)	0,6
Complicaciones infecciosas intraUCI*	69 (65,1%)	52 (62,7%)	0,7
Neumonía intraUCI*	30 (28,3%)	26 (31,3%)	0,6
Complicaciones en planta	116 (34,5%)	103 (51,2%)	<0,001
Exitus	13 (3,9%)	16 (8%)	0,04

* Porcentajes calculados sobre los casos ingresados en UCI.

8. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENFERMOS CON MÁS DE UN INGRESO POR SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Setenta y dos enfermos incluidos en la serie presentaron más de 1 ingreso por síndrome de abstinencia, contabilizando un total de 175 episodios en este grupo: 51 pacientes presentaron 2 ingresos, en 15 se registraron 3 episodios, en 3 se estudiaron 4 ingresos, 2 enfermos presentaron 5 ingresos y en 1 caso se sumaron 6 ingresos.

Con el objeto de valorar si la repetición de episodios puede condicionar la gravedad o el curso clínico de la abstinencia alcohólica (hipótesis de kindling), se estudiaron las características de los ingresos de los enfermos con 2 (102 episodios) y 3 (45 episodios) ingresos de síndrome de privación alcohólica, más los 3 primeros ingresos de aquellos con 4 o más ingresos (18 episodios). Se excluyeron los restantes por tratarse de pocos casos para realizar una comparación en pacientes con 4 o más ingresos (10 episodios).

En la tabla 22 se resumen las diferencias entre los casos con al menos 2 ingresos por privación alcohólica, en función de si se trataba del primero o del segundo episodio de síndrome de abstinencia. No se observaron diferencias en cuanto a la existencia de crisis epilépticas o el número de las mismas, en la duración de la privación, ni en el porcentaje de ingresos en UCI. Tampoco en el número de casos con delirium tremens, ni en las complicaciones infecciosas o de otro tipo en UCI o en planta de hospitalización. Cuando se compararon las características de los pacientes con al menos 3 ingresos se obtuvieron resultados similares (tabla 23).

Tabla 22. Comparación de las características de los ingresos de los enfermos con al menos 2 episodios de abstinencia alcohólica

	1º ingreso (n = 72)	2º ingreso (n = 72)	p
Crisis comiciales	31 (43%)	34 (47,2%)	0,5
Nº crisis*	2,3 (1,8)	1,8 (0,9)	0,3
Delirium tremens	51 (70,8%)	56 (77,7%)	0,2
Duración Sd mayor (horas)*	91,4 (35,9)	81,6 (35,1)	0,2
UCI	26 (36,1%)	33 (45,8%)	0,2
Complicaciones infecciosas intraUCI	17 (65,4%)	19 (57,5%)	0,5
Complicaciones en planta	24 (33,3%)	29 (40,2%)	0,3

*Media (DS)

Tabla 23. Comparación de las características de los ingresos de los enfermos con al menos 3 episodios de abstinencia alcohólica.

	1º ingreso (n = 21)	2º ingreso (n = 21)	3º ingreso (n = 21)	p
Crisis comiciales	13 (61,9%)	10 (47,6%)	14 (66,7%)	0,5
Nº crisis*	3 (1,9)	1,9 (0,8)	1,6 (0,6)	0,06
Delirium tremens	17 (81%)	16 (76,1%)	14 (66,7%)	0,4
Duración Sd mayor (horas)*	77,5 (27,7)	94,2 (43,8)	87,6 (27,7)	0,7
UCI	8 (38,1%)	8 (38,1%)	6 (28,6%)	0,7
Complicaciones infecciosas intraUCI	6 (75%)	5 (62,5%)	4 (66,7%)	0,8
Complicaciones en planta	7 (33,3%)	9 (42,8%)	12 (57,1%)	0,3

*Media (DS)

No se observó una clara tendencia a la repetición de delirium tremens en ingresos sucesivos de los enfermos que habían presentado delirium en el primero [de 31 con delirium en el primer ingreso, 17 (55%) lo presentaron en el segundo; de 9 en el segundo, 2 (22%) lo sufrieron en el tercero]. En cambio, los pacientes con crisis comiciales cursaron en su mayor parte con crisis en los siguientes ingresos [de 31 enfermos con crisis en el primer ingreso, 22 (71%) las sufrieron en el segundo; de 10 en el segundo, 8 (80%) las presentaron en el tercero].

9. FACTORES PRONÓSTICO DE EVOLUCIÓN DE SÍNDROME MENOR A MAYOR DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Para valorar qué factores podían condicionar la evolución del cuadro clínico en pacientes con formas leves de abstinencia, se compararon las características de los casos de síndrome menor de abstinencia alcohólica que no desarrollaron delirium tremens (156 episodios) con los que sí lo hicieron (147 episodios), excluyendo aquellos casos que presentaban delirium tremens en el momento del diagnóstico (236 episodios). En la tabla 24 se señalan las diferencias entre algunas variables clínico-epidemiológicas de ambos grupos. El incremento en el número de crisis epilépticas se asoció a la posibilidad de evolución a síndrome mayor de privación alcohólica (tabla 25).

Tabla 24. Diferencias entre síndrome menor de abstinencia alcohólica y síndrome menor que evoluciona a delirium tremens.

	Sd menor (n = 156)	Sd menor evol. a mayor (n = 147)	RR	IC 95%	p
Edad†	46,3 (12,9)	45,3 (12,1)			0,48
Sexo (varón)	139 (89,1%)	128 (87%)	1,1	0,7-1,5	0,58
Motivo de ingreso					
Abstinencia	105 (67,3%)	96 (65,3%)	1,03	0,8-1,3	0,77
Otro	51 (34,6%)	50 (34%)			
Causa abandono ingesta					
Enfermedad sin ingreso	61 (39,1%)	64 (43,5%)			
Voluntaria	59 (37,8%)	49 (33,3%)			0,67
Ingreso hospitalario	36 (23%)	34 (23,1%)			
Tiempo abstinencia (horas)†	56,2 (34,6)	48,6 (28,3)			0,1
Gramos de alcohol/día†	225,8 (88,5)	236,5 (87,5)			0,03
Temblor*	139 (97,8%)	122 (96,8%)	0,8	0,4-1,5	0,71
Sudoración*	111 (91,7%)	82 (78,8%)	0,6	0,4-0,8	0,006
Alucinaciones*	76 (56,3%)	51 (42,5%)	0,7	0,5-0,9	0,02
Crisis epilépticas	49 (31,4%)	84 (57,1%)	1,7	1,3-2,1	<0,001
Agitación psicomotriz	99 (61,1%)	63 (38,9%)	0,6	0,5-0,8	<0,001

†Media (DS)*El porcentaje está calculado sobre los casos en que el dato estaba registrado

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 25. Relación entre el número de crisis epilépticas y la evolución a delirium tremens de los casos con síndrome menor de abstinencia alcohólica

	Sd menor (n = 156)	Sd menor evol a mayor (n = 147)	p
Ninguna	107 (69,4%)	63 (42,8%)	
1 o 2	39 (25%)	59 (40,1%)	
3 o más	8 (5,1%)	24 (16,3%)	<0,001

Los pacientes con síndrome menor de abstinencia que desarrollaron posteriormente delirium tremens presentaron una tendencia a tener valores más elevados de TA y T^a al diagnóstico, respecto a los casos que no evolucionaron a síndrome mayor de privación (tabla 26).

Tabla 26. Relación entre constantes físicas en el momento del diagnóstico y evolución a delirium tremens.

	Sd menor	Sd menor evol a mayor	p
TAs* (DS)	133 (18)	140,9	0,001
TAd**	76,4 (12,9)	80,6 (13,5)	0,006
Fc***	94,8 (12,3)	95 (17,5)	0,3
T ^a 24 horas****	37,3 (0,6)	37,6 (0,6)	0,001

*TA sistólica (mm Hg). **TA diastólica (mm Hg)

Frecuencia cardíaca. *T^a más alta en las primeras 24 horas

La presencia de esteatosis o cirrosis no se asoció de forma significativa a la evolución a delirium tremens. Dentro del grupo de pacientes con cirrosis hepática, el estadio de Child tampoco se asoció a dicha evolución. En el mismo sentido, la inclusión en los diferentes grupos de la clasificación de Mendenhall, no se relacionó con el desarrollo de las formas más graves de abstinencia. Por el contrario, sí se observó relación entre el índice de Maddrey y el síndrome mayor de privación, aunque los valores medios fueron bajos en ambos casos. (Tabla 27). La presencia de otras enfermedades crónicas de base no se asoció al paso de síndrome menor de abstinencia a mayor (tabla 28).

Tabla 27. Relación entre hepatopatía subyacente y evolución a delirium tremens en casos con síndrome menor de privación alcohólica

	Sd menor (n = 156)	Sd menor evol a mayor (n = 147)	RR	IC 95%	p
No hepatopatía	102 (65,3%)	96 (65,3%)			
Esteatosis	37 (23,7%)	35 (23,8%)			
Cirrosis	17 (10,9%)	16 (10,8%)			1
Child*					
B	9 (50%)	8 (53,3%)	0,9	0,4-1,9	0,8
C	9 (50%)	7 (46,6%)			
Mendenhall*					
I ó II	115 (94,2%)	121 (97,5%)	0,5	0,2-1,5	0,2
III	7 (5,7%)	3 (2,4%)			
I Maddrey* (DS)	8,19 (11,3)*	9,2 (12)			0,04

*Medias y porcentajes calculados sobre el número de casos en que estuvo disponible: Child (53 casos-15 evol. a mayor), Mendenhall (246 casos-124 evol. a mayor), I Maddrey (233 casos-117 evol. a mayor). RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 28. Influencia de la presencia de enfermedades crónicas subyacentes con la evolución a delirium tremens.

	Síndrome menor	Síndrome menor evol. a mayor	p
Patología subyacente			
No	105 (67,3%)	100 (68%)	
Hepática	54 (34,6%)	52 (35,3%)	
Otras patologías médicas	27 (17,3%)	29 (19,7%)	0,6

Las diferencias observadas en los valores de diferentes variables analíticas en función de la evolución hacia formas mayores de abstinencia, se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Variables analíticas en casos con síndrome menor de privación en función de su evolución a síndrome mayor .

	Síndrome menor	Síndrome menor evolucionado a mayor	p
Hemoglobina (gr/dl)*	13,3 (2)	13,5 (2)	0,5
VCM (fl)	100,8 (5,5)	101,2 (5,6)	0,2
Leucocitos (/mm ³)	8.611 (3.474)	8.883 (3.068)	0,2
Plaquetas (/mm ³)	170.710 (78.130)	144.854 (70.528)	0,007
Índice Quick (%)	87,8 (19,8)	83,1 (20,5)	0,03
Na (mEq/l)	136,9 (4,1)	136,8 (3,9)	0,6
K (mEq/l)	3,8 (0,5)	3,7 (0,5)	0,1
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,4)	0,9 (0,2)	0,1
ALT (U/l)	65,1 (47,5)	67,4 (61,4)	0,6
AST (U/l)	112,8 (111,7)	124,7 (205,1)	0,8
GGT (U/l)	446,2 (249)	457,9 (497,1)	0,1
Mg (gr/dl)	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	0,7
Albúmina (mg/dl)	3,7 (0,6)	3,6 (0,5)	0,2

*Media (DS)

Los pacientes con síndrome menor de abstinencia alcohólica que evolucionaron a delirium tremens, presentaron una mayor frecuencia de ingresos previos por síndrome de abstinencia, si bien esta tendencia no alcanzó la significación estadística (tabla 30).

Tabla 30. Relación entre ingresos previos por síndrome de abstinencia y la evolución a delirium tremens en casos con síndrome menor de privación.

	Sd menor	Sd menor evol a mayor	RR	IC 95%	p
No ingresos	131(83,9%)	112 (76,2%)	1,2	0,9-1,6	0,08
Si ingresos	25 (16%)	35 (23,8%)			
Nº ingresos					
1	14 (8,9%)	23 (15,6%)			0,1
2 ó más	11 (7%)	12 (8,1%)			

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Finalmente, la utilización de vino por vía oral como tratamiento de la abstinencia, o como profilaxis de formas más graves, no se asoció a una menor evolución a delirium tremens en casos con síndrome menor de abstinencia (21 de 156 con síndrome menor vs 25 de 147 con sd menor evolucionado a mayor; RR 1,1; IC 95% 0,8-1,5; p= 0,3).

10. FACTORES PRONÓSTICO DE EVOLUCIÓN DE SÍNDROME MENOR A MAYOR DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la obtención del mejor modelo posible de regresión logística se utilizaron aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante, así como aquellas variables que se consideraron que podían influir en el resultado final. Finalmente, el mejor modelo en el análisis multivariante de los factores que condicionan la evolución a delirium tremens en pacientes con síndrome menor de abstinencia alcohólica incluyó las siguientes variables: el número de crisis epilépticas (1 o 2; 3 o más) en comparación con su ausencia, la T^a más alta en las primeras 24 horas desde el diagnóstico (mayor de 38°C) y la TA sistólica al diagnóstico (mayor de 150 mmHg) (tabla 31).

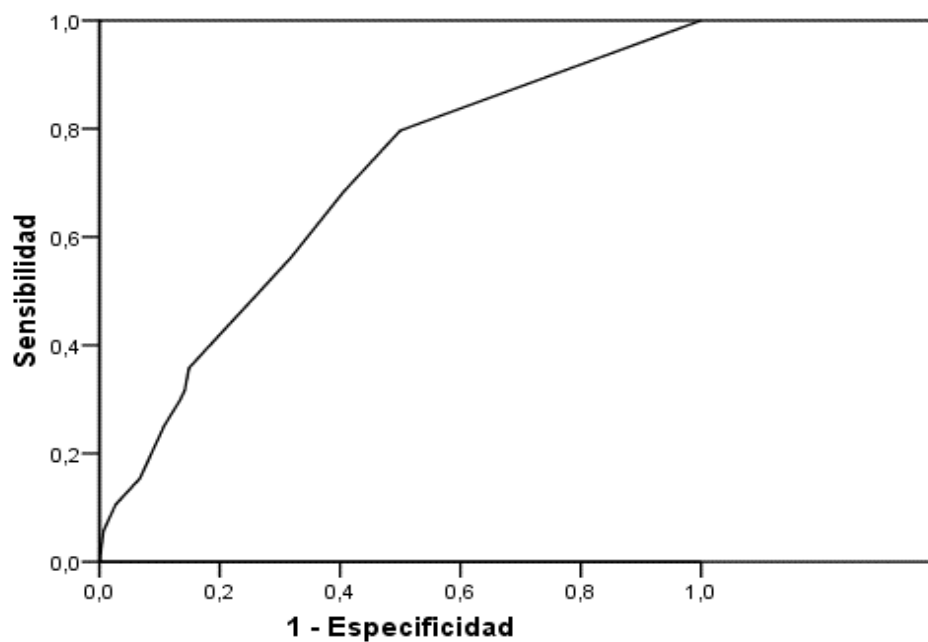
Tabla 31. Análisis multivariante de factores pronóstico de evolución a delirium tremens en pacientes con síndrome menor de abstinencia alcohólica.

	OR	IC 95%	p
Crisis			0,006
No			--
1 o 2	2,2	1,2-3,8	0,005
3 o más	2,6	1,04-6,8	0,04
T ^a >38°C	1,9	1,05-3,5	0,03
TAS>150 mmHg	2,1	1,1-3,8	0,01

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%

Con el fin de valorar la capacidad predictiva del modelo se procedió a un análisis mediante curva ROC, que mostró un área bajo la curva de 0,679. (fig. 20)

Figura 20 Curva ROC para el mejor modelo de análisis multivariante de factores pronóstico de evolución a delirium tremens en pacientes con síndrome menor de privación alcohólica.



11. FACTORES PRONÓSTICO DE INGRESO EN UCI EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se compararon las características de los casos que fueron trasladados a la UCI con las de los episodios de síndrome de abstinencia que no precisaron ingreso en dicha unidad. El motivo es que esta circunstancia es un marcador de gravedad del síndrome de abstinencia alcohólica y puede modificar su curso clínico y pronóstico. Como ya se ha señalado, 191 pacientes fueron trasladados a UCI, lo que supone el 35,4% de la totalidad de los casos de ingresos por síndrome de privación de la serie. De ellos, 188 presentaban síndrome mayor de privación alcohólica.

En la tabla 32 se muestran las diferencias para diversas variables clínico-epidemiológicas entre ambos grupos. El ingreso en UCI se asoció a una mayor ingesta basal de etanol, a la presencia de convulsiones y al número de éstas (tabla 33). También se asoció al ingreso hospitalario por patología médica o quirúrgica, con desarrollo posterior de síndrome de privación alcohólica, en comparación con el ingreso por abstinencia. Así mismo los pacientes con delirium tremens en el momento del diagnóstico presentaron un mayor riesgo de ingreso en UCI.

Tabla 32. Diferencias clínico epidemiológicas entre episodios de síndrome de abstinencia alcohólica según fuesen o no ingresados en UCI.

	UCI		RR	IC 95%	p
	Si (n = 191)	No (n = 348)			
Edad*	44,6 (11,6)	45,9 (12,2)			0,22
Sexo (varón)	177 (92,6%)	315 (90,5%)	0,8	0,5-1,3	0,39
Motivo de ingreso					
Abstinencia	106 (55,5%)	230 (66%)	1,3	1,04-1,6	0,02
Otro	83 (43,4%)	118 (33,9%)			
Causa abandono ingesta					
Enfermedad sin ingreso	64 (33,5%)	154 (44,2%)			
Voluntaria	63 (32,9%)	110 (31,6%)			0,02
Ingreso	64 (33,5%)	84 (24,1%)			
Tiempo abstinencia (horas)*	51,3 (28,9)	57,6 (35,7)			0,1
Gramos de alcohol/día*	254,7 (83,5)	233,5 (92,1)			0,01
Alucinaciones	61 (31,9%)	182 (52,2%)	0,7	0,6-1,01	0,06
Crisis epilépticas	95 (49,7%)	126 (36,2%)	1,4	1,1-1,8	0,002
Delirium al diagnóstico	115 (60%)	121 (34,7%)	1,9	1,5-2,4	<0,001

*Media (DS). RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 33. Relación entre el número de crisis epilépticas y el ingreso en UCI.

	UCI		p
	Si (n = 191)	No (n = 348)	
Ninguna	96 (50,2%)	224 (64,3%)	
1 o 2	61 (31,9%)	103 (29,6%)	
3 o más	34 (17,8%)	21 (6%)	<0,001

Con respecto a los hallazgos exploratorios en el momento del diagnóstico, se observó una tendencia a presentar valores más elevados de TA y frecuencia cardíaca, así como de temperatura en las primeras 24 horas, en los casos ingresados en UCI (tabla 34).

Tabla 34. Relación entre las constantes físicas en el momento del diagnóstico y el ingreso posterior en UCI.

	UCI		p
	Si (n = 191)	No (n = 348)	
TAs* (DS)	141,3 (22,6)	135,7 (19,8)	0,003
TAd**	82,9 (14,6)	78,1 (13,4)	0,001
Fc***	106,3 (23,5)	95,8 (13,7)	<0,001
T ^a 24 horas****	37,6 (0,7)	37,4 (0,6)	0,001

*TA sistólica (mm Hg). **TA diastólica (mm Hg)

Frecuencia cardiaca. *T^a más alta en las primeras 24 horas

La existencia de hepatopatía subyacente no se relacionó con el ingreso en UCI, como tampoco lo hicieron las diferentes formas de medir su gravedad: Clasificación de Child en cirróticos, clasificación de Mendenhall e índice de Maddrey (tabla 35). La presencia de otras patologías subyacentes crónicas tampoco se relacionó con el riesgo de traslado a UCI (tabla 35).

Tabla 35. Influencia del grado de hepatopatía subyacente en el riesgo de ingreso en UCI.

	UCI		RR	IC 95%	p
	Si (n = 191)	No (n = 348)			
No hepatopatía	132 (70,9%)	227 (65,2%)			
Esteatosis	43 (22,5%)	83 (23,8%)			
Cirrosis	16 (8,3%)	38 (10,9%)			0,5
Child*					
B	9 (50%)	17 (48,5%)	0,9	0,4-2	0,9
C	9 (50%)	18 (51,4%)			
Mendenhall*					
I ó II	143 (95,3%)	266 (95,6%)	0,7	0,5-1,8	0,9
III	7 (4,6%)	12 (4,3%)			
I Maddrey* (DS)	8,9 (12,6)	8,3 (10,9)			0,04

*Medias y porcentajes calculados sobre el número de casos en que estuvo disponible: Child (53 casos-18 UCI), Mendenhall (428 casos-150 UCI), I Maddrey (406 casos-145 UCI). RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 36. Relación entre la presencia de patología subyacente y el riesgo de traslado a UCI.

	UCI		p
	Si (n = 191)	No (n = 348)	
Patología subyacente			
Ninguna	132 (69,1%)	239 (68,6%)	
Hepática	59 (30,8%)	121 (34,7%)	
Otra patología subyacente	37 (19,3%)	55 (15,8%)	0,3

Las diferencias observadas en los valores de diferentes variables analíticas obtenidas en el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia en función de la necesidad de ingreso posterior en la UCI se muestran en la tabla 37.

Tabla 37. Variables analíticas en casos con síndrome de abstinencia en relación a la necesidad de ingreso posterior en UCI

	UCI		p
	Si (n = 191)	No (n = 348)	
Hemoglobina (gr/dl)*	13,3 (2)	13,2 (2)	0,4
VCM (fl)	101,8 (5,4)	101,2 (5,6)	0,1
Leucocitos (/mm ³)	8.560 (2.486)	8.362 (3.202)	0,2
Plaquetas (/mm ³)	168.256 (98.130)	159.304 (86.325)	0,06
Índice Quick (%)	86,8 (15,8)	84,1 (19,5)	0,09
Na (mEq/l)	136,5 (4,7)	136,8 (4)	0,4
K (mEq/l)	3,7 (0,5)	3,8 (0,5)	0,06
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,4)	0,8 (0,2)	0,1
ALT (U/l)	64,7 (49)	58,5 (47,5)	0,5
AST (U/l)	114,5 (189,8)	106,9 (126,4)	0,5
GGT (U/l)	426,1 (494,6)	417,9 (498,1)	0,3
Mg (gr/dl)	1,6 (0,4)	1,6 (0,5)	0,2
Albúmina (mg/dl)	3,4 (0,6)	3,7 (0,5)	<0,001

* Media (DS)

Tanto la existencia de ingresos previos por síndrome de abstinencia alcohólica como la circunstancia de que en esos episodios fuera necesario el traslado del enfermo a la UCI, se asociaron a un mayor riesgo de ingreso en dicha unidad (tabla 38).

Tabla 38. Relación entre ingresos previos por síndrome de abstinencia alcohólica y traslado a UCI.

	UCI en ingreso actual		RR	IC 95%	p
	Si (n = 191)	No (n = 348)			
Ingresos previos					
No	146 (76,4%)	292 (83,9%)	1,3	1,03-1,7	0,03
Si	45 (23,5%)	56 (16%)			
Nº de ingresos previos					
1	32 (16,7%)	37 (10,6%)	1,2	0,7-1.9	0,08
2 ó más	13 (6,8%)	19 (5,4%)			
Ingresos previos en UCI					
No	19 (9,9%)	39 (11,2%)	2	1,2-2.9	0,006
Si	26 (13,6%)	17 (4,8%)			

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Finalmente, la utilización de vino como tratamiento de la abstinencia o como profilaxis de formas más graves no se asoció a una menor incidencia de traslado a la UCI (23 enfermos recibieron vino de 191 trasladados a UCI, comparado con 43 de 348 que no precisaron ingreso en UCI; RR: 0,9; IC 95%: 0,6-1,4; p= 0,9).

12. FACTORES PRONÓSTICO DE INGRESO EN UCI EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la obtención del mejor modelo posible de regresión logística se utilizaron aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante, así como aquellas variables clínicas que se consideraron que podían influir en el resultado final. El mejor modelo en el análisis multivariante de los factores que condicionan el ingreso en UCI en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica incluyó las siguientes variables: número de crisis (1 o 2; 3 o más) en comparación con su ausencia; motivo de ingreso diferente a la abstinencia; presencia de delirium tremens al diagnóstico; necesidad de UCI en un ingreso previo por abstinencia y los niveles plasmáticos de albúmina (menor de 3,5 mg/dl) (tabla 39).

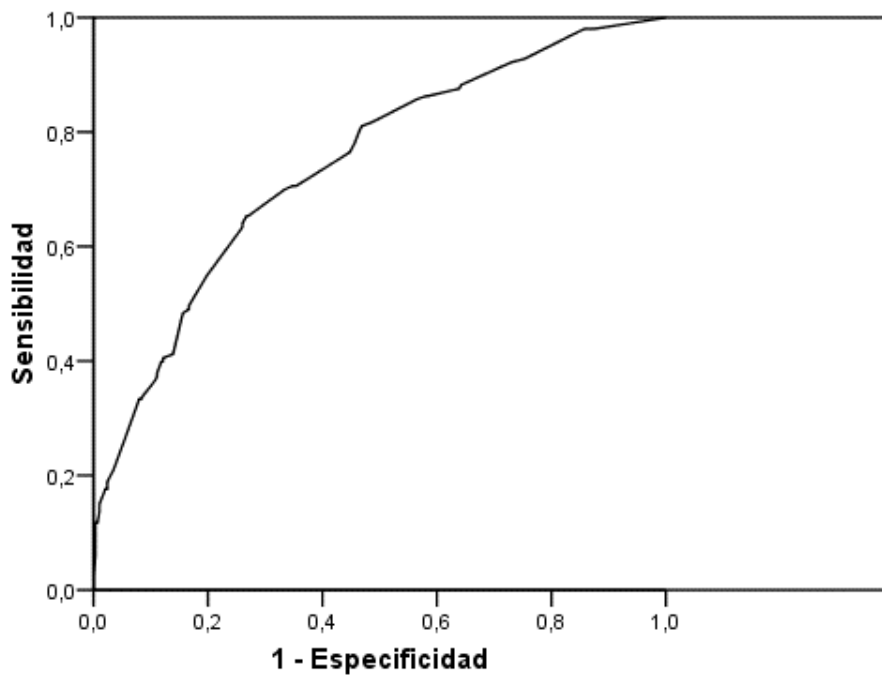
Tabla 39. Análisis multivariante de factores pronóstico de traslado a UCI en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica.

	OR	IC 95%	p
Crisis comiciales			<0,001
No			--
1 o 2	1,8	1,1-3,2	0,02
3 o más	7,1	3,3-15,6	<0,001
Ingreso por motivo diferente a la abstinencia	2	1,2-3,4	0,005
Delirium al diagnóstico	3,3	2,1-5,2	<0,001
UCI			0,01
No ingresos previos			--
No UCI en ingreso previo	1	0,5-2,1	0,9
UCI en ingreso previo	3,1	1,4-6,8	0,005
Albúmina < 3,5 mg/dl	2,2	1,4-3,5	0,001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%

Con el fin de valorar la capacidad predictiva del modelo se realizó un análisis mediante curva ROC, que mostró un área bajo la curva de 0,743. (fig. 21)

Figura 21. Curva ROC para el mejor modelo de análisis multivariante de factores pronóstico ingreso en UCI en pacientes con síndrome de privación alcohólica.



13. SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

Fallecieron un total de 29 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad del 6,6% (IC 95% 4,2-9,1). Con respecto al número total de episodios de síndrome de abstinencia, el porcentaje de fallecimientos fue del 5,4%, y del 7,5% si tenemos sólo en cuenta el grupo de enfermos con síndrome mayor de abstinencia, puesto que todos los casos menos uno presentaban síndrome mayor de privación alcohólica. El 89,6% (26 casos) eran hombres, y la edad media fue 45,4 años (12,5). Dieciocho enfermos (62%) fallecieron tras ser ingresados en UCI (17 durante su estancia en dicha unidad) y el resto en planta de hospitalización. El 44,8% (13 casos), habían ingresado por abstinencia y el resto por motivos diferentes, desarrollando la privación con posterioridad. En la tabla 40 se detallan las características más significativas de todos los enfermos fallecidos, así como los desencadenantes y causa del exitus.

Tabla 40. Características de los fallecidos ingresados con síndrome de abstinencia alcohólica

	Sexo	Edad	Motivo Ingreso	UCI	IOT [§]	Desencadenante	Causa exitus	Necropsia
1	Hombre	46	Traumatismo	No	No	-	Muerte súbita	No
2	Hombre	24	Abstinencia	No	No	-	Muerte súbita	No
3	Hombre	40	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Shock cardiogénico	No
4	Hombre	30	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Fracaso multiorgánico	No
5	Hombre	42	Abstinencia	No	No	-	Parada respiratoria por sedación	No
6	Hombre	40	Abstinencia	Si	Si	Cirrosis	Insuficiencia hepática	No
7	Hombre	55	Neumonía	No	No	HDA [†]	Muerte súbita	No
8	Hombre	32	Cetoacidosis diabética	Si	Si	Neumonía	Distress respiratorio	No
9	Hombre	28	Abstinencia	No	No	-	Parada respiratoria por sedación	No
10	Hombre	41	HDA	Si	Si	Cirrosis	Insuficiencia hepática	No
11	Hombre	44	Tuberculosis	No	No	-	Insuficiencia respiratoria	No
12	Hombre	44	Abstinencia	Si	Si	Edema agudo pulmón	Shock cardiogénico	No
13	Hombre	53	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Fracaso multiorgánico	No
14	Hombre	30	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Fracaso multiorgánico	No
15	Hombre	36	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Fracaso multiorgánico	No
16	Hombre	43	Abstinencia	No	No	-	Embolia pulmonar masiva	Si
17	Hombre	55	Abstinencia	Si	Si	Bloqueo AV	Shock cardiogénico	No
18*	Mujer	41	Abstinencia	Si	Si	Cirrosis	Insuficiencia hepática	No
19	Hombre	63	Cáncer gástrico	Si	Si	-	Cáncer gástrico	No

Tabla 40 (continuación). Características de los fallecidos ingresados con síndrome de abstinencia alcohólica

	Sexo	Edad	Motivo Ingreso	UCI	IOT [§]	Desencadenante	Causa exitus	Necropsia
20	Hombre	52	Vólvulo sigma	No	No	Recidiva vólvulo	Hiperpotasemia	No
21	Hombre	77	IAM [‡]	Si	Si	-	Shock cardiogénico	No
22	Mujer	50	HDA	No	No	Cirrosis	Insuficiencia hepática	No
23	Hombre	40	Pancreatitis	Si	Si	Neumonía	Fracaso multiorgánico	No
24	Mujer	50	Abstinencia	Si	Si	Neumonía	Distress respiratorio	No
25	Hombre	62	Traumatismo	Si	Si	Neumonía	Fracaso mutiorgánico	No
26**	Hombre	33	Neumonía	Si	Si	Cirrosis	Distress respiratorio	No
27	Hombre	70	Sepsis	No	No	Cirrosis	Shock séptico	No
28	Hombre	63	HDA	Si	Si	Shock hipovolémico	Fracaso mutiorgánico	No
29	Hombre	50	Fibrilación auricular	No	No	-	Muerte súbita	No

* Fallecida en planta de hospitalización después de su estancia en UCI

** Único caso de síndrome menor de abstinencia alcohólica

§ Intubación orotraqueal

† Hemorragia digestiva alta

‡ Infarto agudo de miocardio

14. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se compararon los datos referentes a los 29 casos fallecidos con los del resto de episodios de síndrome de abstinencia alcohólica (510), con el objeto de determinar qué factores influyen en la supervivencia. En la tabla 41 se detallan las diferencias observadas en diversas variables clínicas entre ambos grupos. Las siguientes variables se asociaron al riesgo de fallecer: el ingreso por un motivo diferente al síndrome de abstinencia y el presentar delirium tremens en el momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia.

Tabla 41. Análisis univariado de factores pronóstico de fallecer: variables clínicas.

	Exitus		RR	IC 95%	p
	No (n = 510)	Si (n = 29)			
Sexo (varón)	466 (91,3%)	26 (89,6%)	1,2	0,3-3,8	0,7
Edad*	45,4 (12)	45,4 (12,5)			0,9
Motivo ingreso					
Abstinencia	323 (63,3%)	13 (44,8%)	2	1,01-4,2	0,04
Otro motivo	185 (36,2%)	16 (55,1%)			
Tiempo de abstinencia (horas)*	55,6 (33,6)	52,2 (33)			0,6
Gramos de alcohol diarios*	239,3 (89,7)	257,8 (93,9)			0,3
Fumador**	6 (7,1%)	12 (5,2%)	0,7	0,3-1,9	0,5
Crisis epilépticas	208 (40,7%)	13 (44,8%)	1,2	0,6-2,4	0,6
Delirium al ingreso	216 (42,3%)	20 (68,9%)	2,8	1,3-6,1	0,005

*Media (DS). **Porcentaje calculado sobre los casos en que estuvo disponible.

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Cuando se analizó la relación de las crisis comiciales con el riesgo de fallecer durante el episodio de abstinencia, no se observó asociación ni con su presencia ni con el número de las mismas (tablas 41 y 42).

Tabla 42. Relación entre el número de crisis epilépticas y el riesgo de fallecer en un ingreso por síndrome de abstinencia alcohólica.

	Exitus		p
	No (n = 510)	Si (n = 29)	
No	302 (59,2%)	16 (55,1%)	0,8
1 o 2	150 (29,4%)	10 (34,4%)	
3 o más	52 (10,2%)	3 (10,3%)	

Con respecto a los datos exploratorios, no se apreciaron diferencias significativas entre las constantes físicas de ambos grupos en el momento del diagnóstico (tabla 43).

Tabla 43. Diferencias en las constantes físicas en función de la supervivencia al episodio de abstinencia alcohólica.

	Exitus		p
	No	Si	
TAs* (DS)	137,9 (20,4)	131,4 (27,3)	0,1
TAd**	79,7 (13,8)	78 (15,8)	0,4
Fc***	99,4 (18,1)	104,1 (25,3)	0,1
T ^a 24 horas****	37,5 (0,7)	37,6 (0,8)	0,1

*TA sistólica (mm Hg). **TA diastólica (mm Hg)

Frecuencia cardiaca. *T^a más alta en las primeras 24 horas

En cambio, todas las formas de valoración de gravedad de la hepatopatía subyacente analizadas se relacionaron significativamente con el riesgo de fallecer durante un síndrome de privación alcohólica: diagnóstico clínico de cirrosis, clasificación de Child en cirróticos, índice de Maddrey y clasificación de Mendenhall (tabla 44).

Tabla 44. Análisis univariado de factores pronóstico de fallecer: hepatopatía subyacente.

	Exitus		RR	IC 95%	p
	No (n = 510)	Si (n = 29)			
No hepatopatía	346 (67,8%)	13 (44,8%)			
Esteatosis	116 (22,7%)	10 (34,4%)			
Cirrosis	48 (9,4%)	6 (20,9%)			0,02
Child*					
B	26 (49%)	0 (0%)	2,5	1,3-4,6	0,02
C	22 (41,5%)	5 (50%)			
I. Maddrey* (DS)	7,8 (10,1)	22,4 (24,5)			0,01
Mendenhall*					
I o II	393 (91,8%)	16 (76,1%)	6,7	2,7-16,3	<0,001
III	14 (3,2%)	5 (23,8%)			

*Medias y porcentajes calculados sobre el número de casos en que estuvo disponible: Child (53 casos-10 exitus), I. Maddrey (406 casos-19 exitus), Mendenhall (428 casos-21 exitus).

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

La presencia de otras patologías médicas diferentes a la hepática se asoció significativamente al riesgo de fallecer [9 exitus de 29 (31%) presentaban comorbilidad diferente de la hepática, comparado con 83 de 510 vivos (16,2%); **$p=0,04$; RR 2,2; IC 95% 1,02-4,6**]. La existencia de alguna patología subyacente, hepática o de otro tipo, también aumentó el riesgo de fallecimiento [16 exitus de 29 (55,1%) presentaban algún tipo de comorbilidad, comparado con 152 de 510 vivos (29,8%); **$p=0,004$; RR 2,7; IC 95% 1,3-5,5**].

En la tabla 45 se muestran las diferencias analíticas más relevantes entre el grupo de pacientes fallecidos y los que sobrevivieron al episodio de abstinencia. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las variables que relacionadas directamente con la ingesta de alcohol (VCM, GGT, AST, ALT). En cambio, los valores más bajos de aquellas que valoraban el estado de salud basal del enfermo (Hb, Quick, albúmina) se asociaron

significativamente con el riesgo de fallecer. No se apreciaron diferencias en los valores medios de iones o en la función renal, y tampoco en las cifras de leucocitos o plaquetas.

Mediante el uso de curvas ROC (figuras 22, 23, 24, 25 y 26) se buscaron puntos de corte analíticos para diversas variables de interés clínico (bilirrubina total, GGT, Hb, Quick, albúmina), que pudieran estar asociados al riesgo de fallecer y que fueran fácilmente valorables y reproducibles en la práctica clínica. Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla 46.

Tabla 45. Análisis univariado de factores de riesgo de fallecer: variables analíticas.

	Exitus		p
	No (n=510)	Si (n=29)	
Hemoglobina (gr/dl)*	13,3 (2)	12,2 (2,1)	0,001
VCM (fl)	101,3 (5,5)	102,7 (6,2)	0,1
Leucocitos (/mm ³)	9.006 (3.556)	8.217,8 (4.061)	0,3
Plaquetas (/mm ³)	162.373 (90.960)	133.000 (61.218)	0,1
Índice Quick (%)	86,8 (19,3)	71,7 (29,3)	0,003
Na (mEq/l)	136,8 (4,2)	136,1 (5,5)	0,6
K (mEq/l)	3,7 (0,5)	3,9 (0,6)	0,2
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,3)	1,1 (0,8)	0,8
Mg (mg/dl)	1,6 (0,4)	1,5 (0,8)	0,3
ALT (U/l)	61,3 (48,8)	49,7 (34,1)	0,1
AST (U/l)	109,1 (149,6)	120,2 (189,8)	0,6
GGT (U/l)	419,4 (499,8)	447,7 (434,5)	0,3
Albúmina (mg/dl)	3,6 (0,6)	3,1 (0,6)	0,002
Bi total (mg/dl)	1,8 (2,1)	4,1 (5,7)	0,2

* Media (DS)

Fig 22. Curva ROC para análisis univariado: Bilirrubina total. Área bajo la curva 0,571.

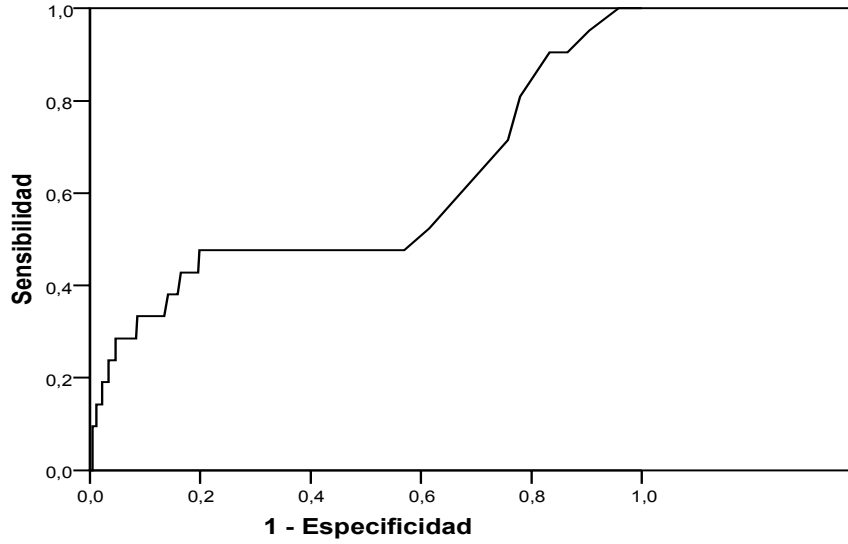


Fig 23. Curva ROC para análisis univariado: GGT. Área bajo la curva 0,555.

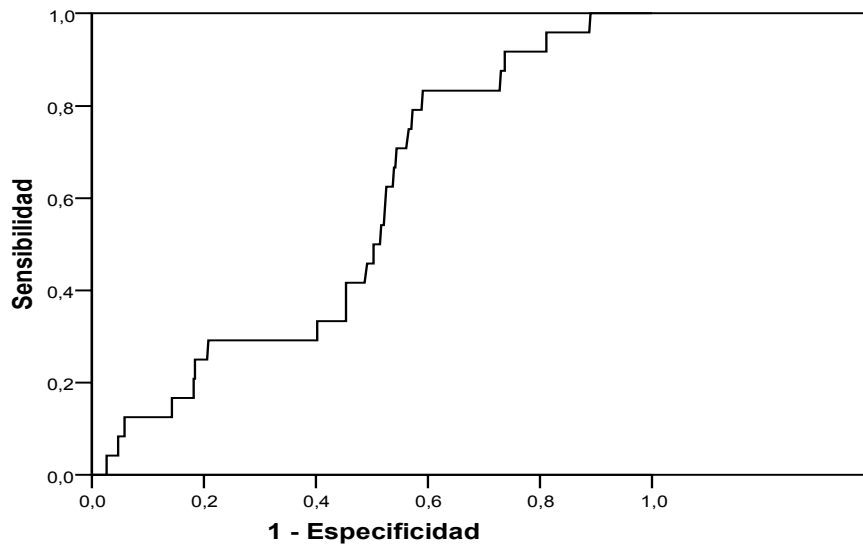


Fig 24. Curva ROC para análisis univariado: Hemoglobina. Área bajo la curva 0,681.

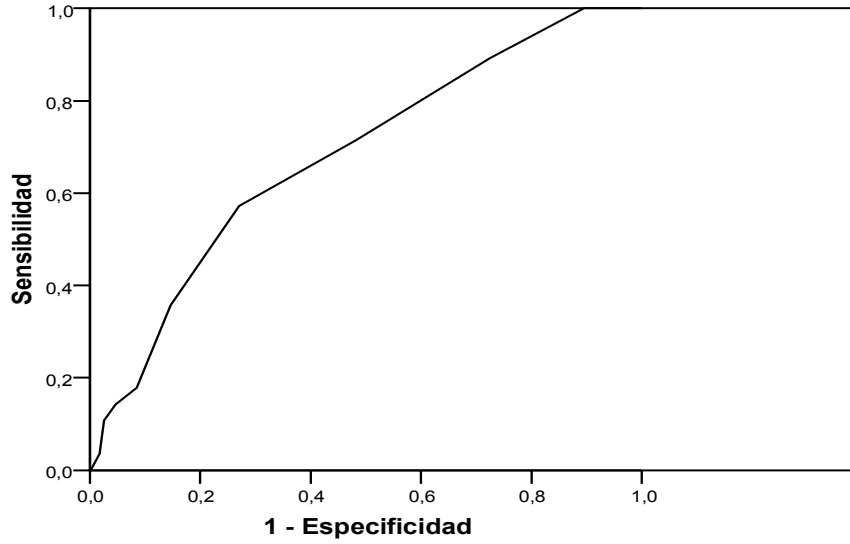


Fig. 25. Curva ROC para análisis univariado: Quick. Área bajo la curva 0,667.

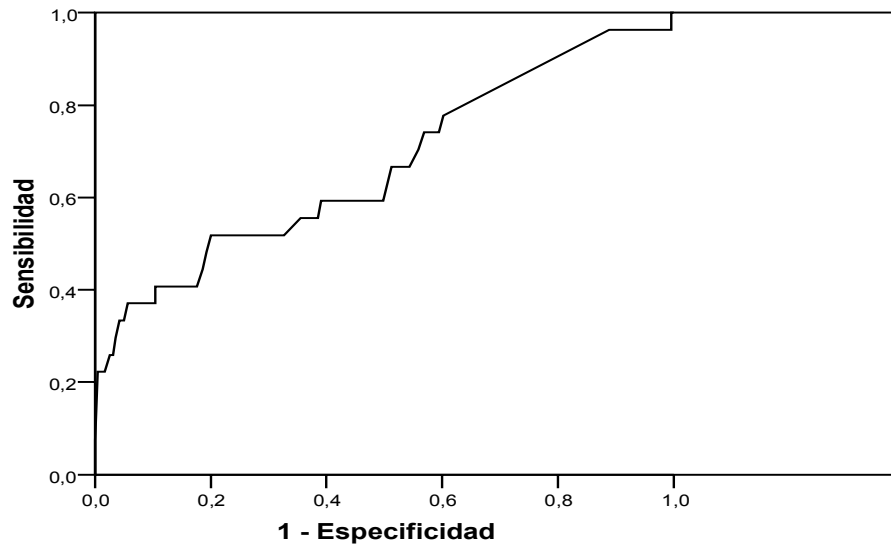


Fig 26. Curva ROC para análisis univariado: albúmina. Área bajo la curva 0,704.

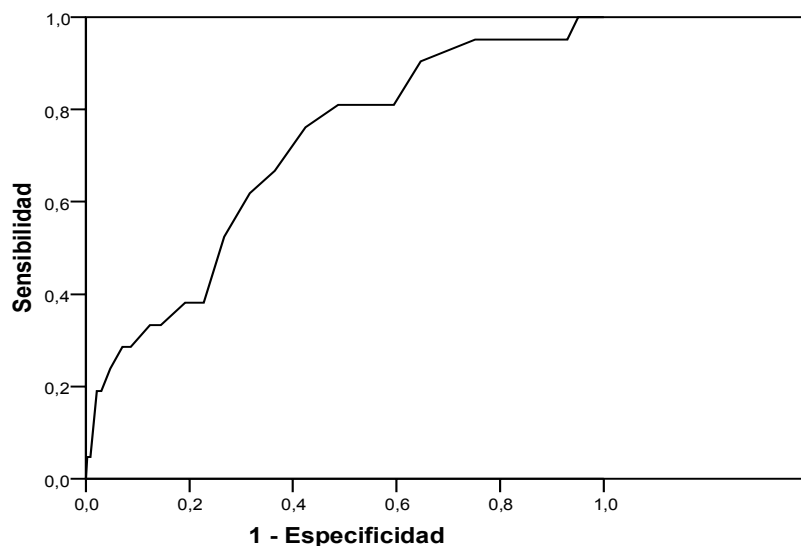


Tabla 46. Análisis univariado de factores pronóstico de fallecer: variables analíticas.

		Exitus		RR	IC 95%	p
		No	Si			
GGT [†]	< 213	182 (40,9%)*	4 (16,6%)	3,3	1,1-9,4	0,01
	≥ 213	263 (59,1%)	20 (83,3%)			
Hb [§]	≥ 12	432 (85,3%)	18 (64,2%)	2,9	1,4-6,2	0,003
	< 12	74 (14,6%)	10 (35,7%)			
Quick [‡]	< 50	27 (5,6%)	10 (37%)			<0,001
	50 - 70	65 (13,6%)	3 (11,1%)			
Albúmina ^{&}	> 70	386 (80,7%)	14 (51,8%)	3,3	1,3-7,9	0,005
	≥ 3,5	271 (63,4%)	7 (33,3%)			
Bilirrubina total ^{&}	< 3,5	156 (36,5%)	14 (66,6%)	4,8	2-11,5	<0,001
	< 4	380 (93,3%)	15 (71,4%)			
	≥ 4	27 (6,6%)	6 (28,5%)			

*Porcentajes calculados sobre los casos en que las determinaciones estuvieron disponibles: GGT (445 vivos, 24 exitus), Hb (506 vivos, 28 exitus), Quick (478 vivos, 27 exitus), Alb (427 vivos, 21 exitus), Bi total (407 vivos, 21 exitus).

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

† U/l, § gr/dl, ‡ %, & mg%

La estancia en UCI, y especialmente el hecho de que el paciente precisase ventilación mecánica en dicha unidad, se asociaron significativamente al riesgo de fallecer (tablas 47 y 48). El desarrollo de una neumonía intraUCI también se asoció al riesgo de fallecimiento [10 de 18 exitus en pacientes trasladados a UCI presentaron neumonía intraUCI (55,5%), comparado con 47 de 173 vivos (27,1%); $p=0,01$; **RR 2,9; IC 95% 1,1-4,9**]. La suma de ventilación mecánica y neumonía intraUCI aumentó significativamente el riesgo de fallecer (tabla 49).

Tabla 47. Relación entre el ingreso en UCI y el riesgo de fallecer.

	Exitus		RR	IC 95%	p
	No	Si			
UCI					
No	337 (66%)	11 (37,9%)	3	1,4-6,1	0,002
Si	173 (33,9%)	18 (62%)			

RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 48. Relación entre intubación orotraqueal y el riesgo de fallecer.

	Exitus		p
	No	Si	
No UCI	337 (66%)	11 (37,9%)	
UCI, no IOT*	58 (11,3%)	0 (0%)	
UCI, si IOT	115 (22,5%)	18 (62%)	<0,001

*IOT: intubación orotraqueal.

Tabla 49: Relación entre el ingreso en UCI, la intubación orotraqueal y la presencia de neumonía intraUCI con el riesgo de fallecer.

	Exitus		p
	No	Si	
No UCI	337 (66%)	11 (37,9%)	
UCI, no IOT	58 (11,3%)	0 (0%)	
UCI, si IOT, no neumonía	75 (14,7%)	8 (27,5%)	
UCI, si IOT, si neumonía	40 (7.8%)	10 (34,4%)	<0,001

*IOT: intubación orotraqueal.

El desarrollo de una neumonía intraUCI se asoció significativamente a la intubación orotraqueal [50 pacientes con neumonía de 133 IOT (37,5%) comparado con 7 de 58 sin IOT (12%); $p < 0,001$; $RR 2,9$; $IC 95\% 1,5-6,5$]. Sin embargo, la presencia de patología crónica subyacente, ya fuera hepática, respiratoria o de cualquier tipo, no condicionó el riesgo de sufrir una neumonía en la UCI, como tampoco lo hizo el hecho de que el paciente fuera fumador (tabla 50).

Tabla 50. Riesgo de presentar una neumonía intraUCI en función de la existencia de patología subyacente crónica.

	Neumonía UCI		RR	IC 95 %	p
	No (n = 134)	Si (n = 57)			
No patología	77 (58%)	40 (70,1%)			
Patología hepática	44 (32,8%)	15 (26,3%)			0,1
Otras patologías	31 (23,1%)	6 (10,5%)			
Patología respiratoria	12 (8,9%)	4 (7%)	0,8	0,3-1,9	0,6
Fumador*	53 (66,2%)	26 (81,2%)	1,8	0,8-3,9	0,1

RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza al 95%. *Porcentaje calculado sobre los casos en que estuvo disponible.

La neumonía intraUCI fue la única infección relacionada con el riesgo de fallecer. El desarrollo de infecciones respiratorias en planta de hospitalización

convencional o de bacteriemia, ya fuera en UCI o en planta, no influyó en la supervivencia (tabla 51).

Tabla 51. Relación de infecciones diferentes a la neumonía intraUCI con el riesgo de fallecer.

	Exitus		RR	IC 95%	p
	No	Si			
Neumonía pl.*	24 (4,7%)	1 (3,4%)	0,7	0,1-5,2	0,7
Infección respiratoria pl.	34 (6,6%)	2 (6,9%)	1,03	0,2-4,2	0,9
Bacteriemia UCI	23 (4,5%)	2 (6,9%)	1,3	0,2-5,3	0,6
Bacteriemia pl.	13 (2,5%)	1 (3,4%)	1,3	0,1-9,2	0,5

RR: odds ratio. IC: intervalo de confianza al 95%. *pl: en planta de hospitalización convencional

La presencia de ingresos previos por abstinencia en la serie no se asoció al riesgo de fallecer, como tampoco el hecho de que en alguno de esos ingresos el paciente hubiera sido ingresado en UCI (tabla 52).

Tabla 52. Relación entre ingresos previos por síndrome de abstinencia y el riesgo de fallecer.

	Exitus		RR	IC 95%	p
	No	Si			
Ingresos previos*					
No	415 (81,3%)	23 (79,3%)	1,1	0,4-2,7	0,7
Si	95 (18,6%)	6 (20,6%)			
UCI previa*					
No	56 (58,9%)	2 (33,3%)	2,7	0,5-14	0,2
Si	39 (41%)	4 (66,6%)			

*72 pacientes presentaban más de 1 ingreso por abstinencia, contabilizando 101 episodios de síndrome de privación, 43 de los cuales precisaron ingreso en UCI.

RR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%

Finalmente, la utilización de vino por vía oral como tratamiento de la abstinencia o como profilaxis de formas más graves no se asoció a una menor

incidencia de exitus [1 enfermo recibió vino de 29 fallecidos (3,4%), comparado con 65 de 510 vivos (12,7%); $p= 0,1$; RR 0,2; IC 95% 0,03-1,8].

En la figura 27 se muestra la probabilidad estimada de supervivencia a un ingreso hospitalario por síndrome de abstinencia alcohólica. En la figura 28 se expresa esta probabilidad de supervivencia en función de que el enfermo fuera ingresado en UCI y conectado a ventilación mecánica o no fuera ingresado en UCI. Entre los pacientes que ingresaron en UCI pero no fueron intubados no hubo fallecimientos (tabla 49), por lo que esta posibilidad no puede ser representada en la gráfica.

Figura 27. Probabilidad de supervivencia a un ingreso hospitalario por síndrome de abstinencia alcohólica, hasta el día 50 de ingreso.

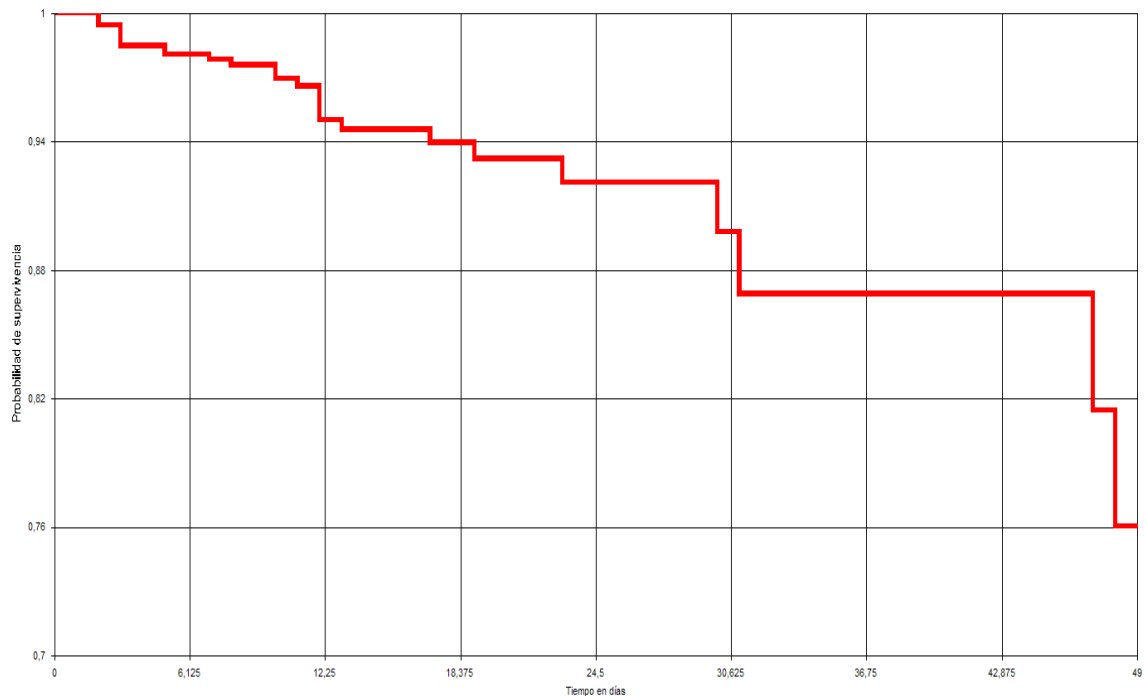
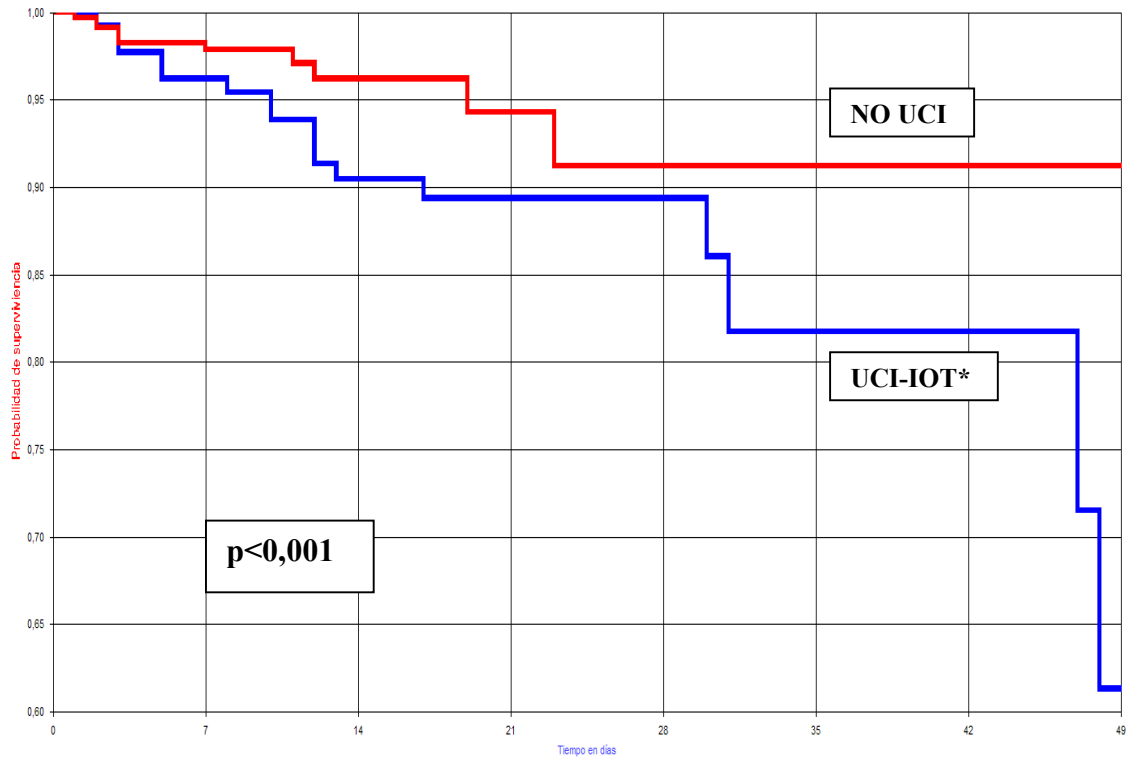


Figura 28. Probabilidad de supervivencia a un ingreso hospitalario por síndrome de abstinencia alcohólica, hasta el día 50 de ingreso, en función del ingreso en UCI y conexión a ventilación mecánica.



*IOT: intubación orotraqueal.

15. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la obtención del mejor modelo posible de regresión logística se utilizaron aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante, y también aquellas variables clínicas que se consideraron que podían influir en el resultado final. El mejor modelo de análisis multivariante de los factores que condicionan el fallecimiento en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica, incluyó las siguientes variables: diagnóstico de hepatopatía subyacente, especialmente en estadio cirrótico, en comparación con su ausencia; la presencia de delirium tremens al diagnóstico; la existencia de otra patología subyacente crónica diferente de la hepática; y la necesidad de intubación orotraqueal, especialmente si se añade una neumonía intraUCI. (tabla 53).

Tabla 53. Factores pronóstico de fallecer durante un ingreso hospitalario por síndrome de abstinencia alcohólica: análisis multivariado.

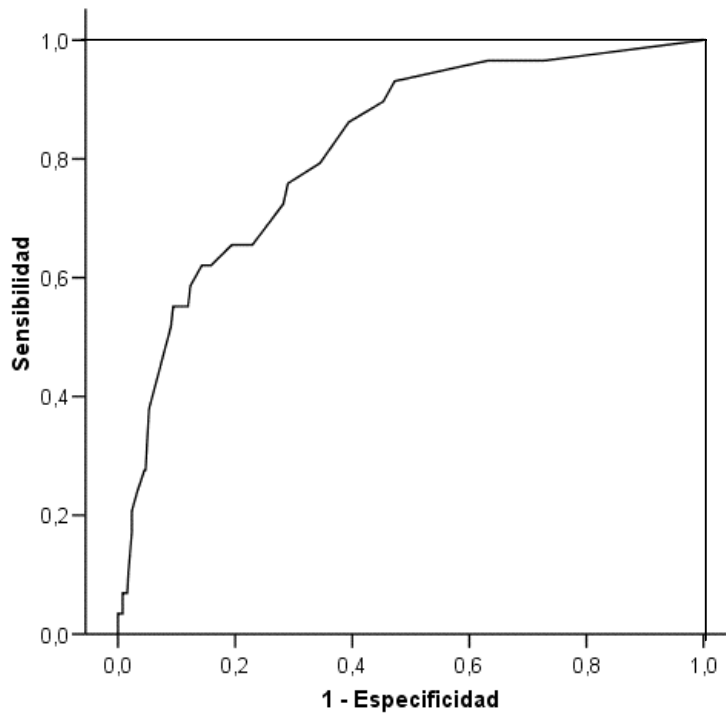
	OR	IC 95%	p
Hepatopatía subyacente			0,01
Sin hepatopatía			--
Esteatosis	2,3	0,9-5,6	0,06
Cirrosis	4,8	1,5-14,6	0,006
Patología subyacente diferente a la hepática	3,5	1,3-8,9	0,008
Delirium al diagnóstico	2,5	1-6,1	0,01
Ingreso en UCI			<0,001
No UCI o UCI sin intubación			--
UCI, si IOT, no neumonía	2,9	1,1-7,9	0,03
UCI, si IOT, si neumonía	8	3-21,3	<0,001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%

IOT: intubación orotraqueal

Con el fin de valorar la capacidad predictiva del modelo se realizó un análisis mediante curva ROC, que mostró un área bajo la curva de 0,818. (fig. 29)

Figura 29. Curva ROC para el mejor modelo de análisis multivariante de factores pronóstico de fallecer en pacientes con síndrome de privación alcohólica.



DISCUSIÓN

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Este estudio de cohortes analiza el curso clínico, complicaciones y pronóstico del síndrome de abstinencia alcohólica en un hospital general, sobre una muestra consecutiva de 539 episodios a lo largo de 15 años. Su principal característica es reunir un elevado porcentaje de pacientes con las formas más graves de abstinencia (delirium tremens, crisis comiciales, traslado a UCI). Presenta pacientes en los que el síndrome de abstinencia alcohólica supuso el motivo de ingreso, así como casos en los que la privación alcohólica complicó otras enfermedades durante un ingreso hospitalario. Por tanto, refleja la influencia de diferentes grados de comorbilidad médica o quirúrgica sobre esta entidad clínica.

El análisis de los resultados muestra como prototipo de enfermo con síndrome de abstinencia alcohólica en un hospital general de nuestro medio a un varón (91%) de mediana edad (45 años, DS 12), bebedor de grandes cantidades de alcohol (240 gr/d, DS 80), fundamentalmente consumidor de vino (58%), con poca comorbilidad crónica subyacente (10% con cirrosis, 17% con otras enfermedades crónicas), que ingresa por manifestaciones clínicas relacionadas con la abstinencia (62%), más frecuentemente durante los meses de calor.

Los enfermos acuden al hospital en el segundo o tercer día de abstinencia (80%). Cuando el cuadro cursa con crisis comiciales (40%), estas aparecen en las primeras 48 horas de evolución (90%). Evoluciona frecuentemente a delirium tremens (71%), con un riesgo significativo de

traslado a UCI para un adecuado control de sus síntomas (35%). En los casos en que sólo se desarrolla la forma menor del síndrome de privación, los síntomas se prolongan durante 2 días después del diagnóstico hospitalario (46,4 horas, DS 23,1). Si el paciente evoluciona a delirium tremens después del diagnóstico, lo hace en las siguientes 48 horas. El delirium se resuelve en menos de 4 días en la mayor parte de los casos (89%), salvo que el caso se complique con un traslado a UCI. La estancia en UCI condiciona un gran porcentaje de las complicaciones asociadas a la privación alcohólica, infecciosas y de otros tipos.

El riesgo de que un paciente ingresado con un síndrome menor de privación alcohólica evolucione a delirium tremens en nuestra serie es elevado (48%), y esta circunstancia se asocia a factores intrínsecos a la abstinencia alcohólica, como son la presencia de crisis comiciales o de hiperactividad autonómica, más que a circunstancias relacionadas con su estado basal de salud o a la coexistencia de comorbilidad. El riesgo de traslado a UCI (35%), el cual se relaciona con el desarrollo de las formas más graves de abstinencia, se asocia con factores del mismo signo.

El riesgo de fallecer durante el curso de un ingreso hospitalario con síndrome de abstinencia alcohólica, que en nuestra serie se sitúa alrededor de un 6%, se asocia a factores relacionados con el estado basal del paciente (presencia de cirrosis u otra patología subyacente), aunque también está marcado por la necesidad de traslado a UCI, y especialmente por la conexión a ventilación mecánica del enfermo.

Del estudio de estos aspectos se pueden deducir varias reflexiones de interés clínico para la práctica diaria. Por un lado al describir el curso clínico hospitalario del síndrome de abstinencia alcohólica se pueden reconocer los momentos de máximo riesgo de aparición de complicaciones, así como los tiempos atribuibles a las manifestaciones clínicas propias del síndrome. Por otra parte, el conocimiento de los factores que condicionan el desarrollo de las formas más graves de abstinencia alcohólica y el fallecimiento de estos enfermos, pueden servir de base para la adopción de protocolos de vigilancia clínica y tratamiento futuros, que mejoren la asistencia clínica hospitalaria de esta enfermedad.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El consumo de alcohol es más frecuente e intenso en los varones , tanto en el conjunto de España como en la comunidad autónoma gallega^{1,2}, lo que justifica el predominio que se observa del sexo masculino en los casos de síndrome de abstinencia alcohólica, un 91% en nuestra serie, cifras similares a las publicadas en nuestro país⁷⁴ y en otros^{72,73}. La elevada cantidad de alcohol diaria ingerida por los pacientes del estudio, 240 gr de media, el equivalente a 3 litros de vino diarios (de 10% vol), sintoniza con el hecho de que el área sanitaria de Lugo y su provincia son algunas de las zonas de Galicia con los mayores promedios diarios de ingesta de alcohol², lo que la convierte en una buena referencia para el estudio de problemas relacionados con el alcohol en nuestro medio.

Los motivos por lo que los enfermos cesan en la ingesta etílica, se reparten entre intentos voluntarios y generalmente no supervisados de desintoxicación, enfermedades banales que hacen al paciente descender la ingesta, y enfermedades graves que determinan ingreso hospitalario y por tanto la abstinencia, de forma similar a la descrito en otros trabajos¹².

En cuanto a las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia, el temblor y la sudoración son prácticamente constantes en todos los casos. Llama la atención la elevada incidencia de alucinaciones y de crisis epilépticas en la serie, comparado con lo descrito en la literatura. Así, el 60% de los enfermos presentaban alucinaciones en el momento del diagnóstico del síndrome de abstinencia alcohólica, cifra superior a la observada en otros

trabajos, del 20-46%^{15,30-32}. Puesto que, como ya se ha señalado, es posible que el número de de pacientes con alucinaciones auditivas y de otros tipos haya sido infraestimado, el porcentaje real de casos con alucinaciones aún podría ser superior. Por otro lado el 40% de los casos presentaban crisis epilépticas al diagnóstico, también superior a lo descrito en otros estudios, entre un 10 y un 30%³⁰⁻³².

Las razones de estas diferencias podrían derivarse del hecho de que nuestros pacientes estén seleccionados en cuanto a gravedad de la abstinencia, por tratarse nuestro hospital del centro de referencia del área sanitaria para la atención de delirium tremens, como muestra el hecho de que cerca de la mitad de los casos presentasen síndrome mayor de deprivación al diagnóstico. También podría influir a este respecto el hecho de que nuestros enfermos son grandes bebedores de alcohol, con ingesta media diaria muy elevada, que pudiera favorecer la aparición de manifestaciones clínicas de abstinencia más graves⁴⁵.

De acuerdo con lo publicado en los trabajos clásicos^{15,33}, la práctica totalidad de las crisis epilépticas fueron tónico-clónicas generalizadas, y en raras ocasiones (6,3%) se presentaron en un número superior a 5. Cuando se realizó un TAC cerebral, este mostró lesiones neurológicas focales en menos del 9% de los casos, cifra similar a otros trabajos³⁹. El hallazgo patológico de neuroimagen más frecuente en estos enfermos fue la presencia de atrofia cerebral y/o cerebelosa, desproporcionada para su edad, descrita frecuentemente en pacientes con alcoholismo¹⁹². Los resultados de los EEG

estuvieron dentro de los límites de la normalidad en el 90% de los casos, en la línea de lo publicado anteriormente⁹⁰. La escasa frecuencia de aparición de alteraciones en estas pruebas, ha favorecido la actitud de no realizar estudios de imagen cerebrales en el contexto de una abstinencia alcohólica con crisis epilépticas en ausencia de signos neurológicos focales o traumatismo craneal^{38,39}. No obstante, si bien el porcentaje de casos con TAC o EEG patológicos es pequeño, no se puede olvidar que entre los enfermos alcohólicos, como en la población general, se dan casos de epilepsia, idiopática o secundaria a lesiones cerebrales focales, en los que el alcohol favorece el desarrollo de crisis comiciales. Por ello, en casos de aparición de crisis epilépticas por primera vez en un enfermo alcohólico, aún en el curso de una abstinencia, o de modificación de su patrón clínico (ej, crisis parciales), sí se aconseja la realización de un estudio diagnóstico completo¹⁹³.

La intensidad de la hiperactividad autonómica favorece la elevación de la tensión arterial y el aumento de la frecuencia y de la temperatura en estos pacientes. Sin embargo, la presencia de estas alteraciones no es constante^{30,42,96}. En nuestro estudio no se encontraron elevaciones significativas en los valores medios de la tensión arterial. Si bien este dato ya se ha comunicado previamente, incluso en pacientes con delirium tremens⁹⁶, es posible que no refleje la realidad de la enfermedad, puesto que sólo se recogieron los datos de presión arterial en el momento del diagnóstico de la abstinencia, y no durante el resto de su curso clínico. En cambio, sí fue más constante la tendencia al aumento moderado de la temperatura y de la frecuencia cardíaca. En cualquier caso, la escasa magnitud de estas

alteraciones no supone un gran apoyo en el diagnóstico del síndrome de abstinencia, así como tampoco en la diferenciación entre síndrome menor y mayor. Aunque, como era de esperar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre los valores medios de TA diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura de los enfermos con síndrome menor y delirium tremens, éstas resultaron de poca trascendencia.

La relevancia clínica de la elevación de la temperatura en estos enfermos puede ser difícil de valorar. Ésta puede atribuirse erróneamente a la abstinencia alcohólica en presencia de otro proceso intercurrente, y viceversa, achacarse a una infección inexistente. Dicha diferenciación descansará siempre en una evaluación cuidadosa de toda la información disponible. No obstante, nuestros resultados en los enfermos que no presentaban otra enfermedad capaz de interferir con esta variable, muestran que la presencia de una T^a superior a 38°C no es habitual en este contexto (14%), aunque es más frecuente en pacientes con delirium tremens (19%) que en casos con síndrome menor (10%), cifras similares a las reseñada en otro trabajo³⁰. Por tanto, una T^a superior a 38°C en el contexto de un paciente con síndrome de abstinencia, debería alertarnos ante la posibilidad de que exista una enfermedad concurrente diferente de la deprivación.

Sólo el 10% de los enfermos de la serie presentaban una cirrosis hepática de base, diagnóstico establecido casi siempre mediante criterios clínicos. Es posible que esta cifra sea superior, debido a que el porcentaje de biopsias hepáticas en la serie es muy bajo, lo que puede haber clasificado

como esteatosis a pacientes con cirrosis histológica. Por otra parte, una fracción significativa (21%) de los enfermos con supuesta esteatosis a los que se realizó una ecografía abdominal fueron reclasificados como cirróticos. No obstante, el porcentaje de pacientes con hepatopatía clínicamente avanzada entre los casos de síndrome de abstinencia alcohólica puede considerarse escaso, teniendo en cuenta que se trata de pacientes con ingesta crónica prolongada de grandes cantidades de etanol. Esta observación, que los pacientes con síndrome de abstinencia, y por tanto con síndrome de dependencia al alcohol, presentan una baja incidencia de cirrosis ha sido descrita en varios estudios¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Se ha sugerido que los pacientes con dependencia intensa del alcohol tienen tendencia a beber grandes cantidades en periodo recortados de tiempo, lo que les hace buscar asistencia médica y/o a intentar un cambio en sus hábitos de vida, al menos de forma intermitente. Estos descansos en la ingesta de alcohol ofrecerían al hígado mayores posibilidades de regeneración que en aquellos enfermos con menor dependencia del alcohol, en los que la ingesta continuada de alcohol llevaría a la cirrosis con el paso de los años^{194,197}. Recientemente, un estudio realizado en Galicia ha comprobado cómo un patrón de ingesta irregular de alcohol (cantidades variables en periodos de días o semanas, con tendencia a incrementos durante los fines de semana) se asocia significativamente con la presencia de hepatitis alcohólica y con el síndrome de abstinencia alcohólica, y de forma negativa con la existencia de cirrosis hepática¹⁹⁵. Nuestro estudio no valoró los patrones de ingesta de alcohol, por lo que no puede ofrecer un análisis de estas características. Otra posible explicación para el hecho de que

los cirróticos desarrollen síndrome de abstinencia alcohólica con poca frecuencia, es que muchos de ellos, especialmente aquellos con hepatopatía más evolucionada, han descendido, cuando no suspendido, la ingesta de alcohol, modificando, por lo tanto, su grado de dependencia del alcohol y el riesgo de desarrollar abstinencia.

Los enfermos con síndrome de abstinencia alcohólica presentaron infrecuentemente, 17% en el global de la serie, otras patologías crónicas diferentes de la hepática. Los datos disponibles a este respecto en la literatura varían en función del tipo de población estudiada y la forma de priorizar las patologías médicas previas de los pacientes (ej, considerar gastritis, pancreatitis, traumatismos o enfermedad péptica). Así, la incidencia de comorbilidad crónica puede llegar al 50%^{91,93}. Es posible que la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo haya sesgado los datos en este sentido. Sin embargo, es razonable pensar que, tratándose de adultos jóvenes, no cabe esperar la presencia de demasiadas enfermedades crónicas, más allá de aquellas condicionadas por sus hábitos de vida (alcohol y frecuentemente tabaco), como son las que se recogen en el estudio: bronquitis crónica-EPOC, epilepsia, HTA, arritmias.

Los parámetros analíticos recogidos muestran lógicamente una elevación de los marcadores biológicos de ingesta de alcohol (AST, VCM, GGT). Más allá de esto, y de forma global, no se aprecian alteraciones clínicamente relevantes que puedan servir para caracterizar el síndrome de abstinencia, ni en los parámetros hematológicos ni en la bioquímica básica.

Únicamente llaman la atención los valores medios del sodio, potasio y magnesio, en el límite bajo de la normalidad, hallazgos ya publicados en otros trabajos^{30,62,69}, y que serán comentados más adelante, al comparar los datos del síndrome menor y mayor de abstinencia.

Los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica desarrollan pocas complicaciones en planta de hospitalización. Dentro de estas, las más frecuentes son las infecciosas (flebitis por catéter 13%, infecciones respiratorias 11%). El resto derivan en su mayor parte de patologías relacionadas con el alcoholismo de los enfermos (encefalopatía de Wernicke, taquiarritmias, hepatitis alcohólica), o con la enfermedad de ingreso. Pocos trabajos reseñan pormenorizadamente la presencia de complicaciones somáticas durante la abstinencia, y las diferencias en cuanto al tipo de población estudiada justifican amplias diferencias en los resultados, desde la práctica ausencia de complicaciones en una unidad de desintoxicación⁸¹, a incidencias del 37% de neumonía en un hospital general³². En dos estudios realizados en hospitales generales con series consecutivas de pacientes no seleccionados, se comunican cifras parecidas a las descritas en nuestro trabajo^{31,149}.

El tratamiento del síndrome de deprivación alcohólica durante el periodo de estudio en nuestro hospital, estuvo basado en la utilización de clometiazol, ya fuera oral o intravenoso, en dosis crecientes según la gravedad del cuadro, que eran administradas según criterio del médico responsable. El clometiazol ha probado su eficacia en el control de los síntomas de la abstinencia¹²⁵⁻¹³⁰ y

era el fármaco de preferencia en nuestro medio en esa época¹²¹, hasta su desaparición del mercado en su formulación intravenosa en el año 2002. Las benzodiacepinas fueron el segundo grupo más utilizado, habitualmente en combinación con clometiazol, como adyuvante en el control de síntomas, y según un esquema de dosificación fijo. Existe un instrumento validado para medir la gravedad de los síntomas de la abstinencia alcohólica, y orientado a la utilización de benzodiacepinas, denominado escala CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol revisited), cuya aplicación a intervalos frecuentes durante la deprivación determina las decisiones posológicas de la medicación, basadas en los síntomas¹⁹⁸. Su uso se ha demostrado eficaz y seguro en el tratamiento de la abstinencia alcohólica tanto en unidades de alcoholismo como en plantas de hospitalización general¹⁹⁹⁻²⁰¹. También permite, mediante la determinación de las puntuaciones sucesivas obtenidas en el tiempo, establecer la gravedad de un caso individual, así como comparaciones al respecto entre diferentes casos. El presente estudio no puede aportar un análisis de este tipo, debido a que el empleo del clometiazol, principal fármaco utilizado, no sigue un protocolo similar. Cuando se utilizaron benzodiacepinas, se siguió un esquema de posología fijo¹³¹, que no contempló el uso de dicha escala.

El 35% de los casos precisaron trasladado a la UCI, prácticamente el 50% si consideramos sólo el grupo con delirium tremens. Estos porcentajes superan ampliamente los resultados de otros estudios realizados en hospitales generales (16-19%)^{149,152}. Ninguno de estos trabajos, tampoco el nuestro, utiliza escalas estandarizadas para la valoración de la severidad de los

síntomas, como la CIWA-Ar, u otra forma de medición de la gravedad de la abstinencia, que puedan orientar la existencia de diferencias objetivas entre unos grupos de enfermos y otros.

Es evidente que son trasladados a la UCI los pacientes con una abstinencia más grave. En nuestra serie, el 60% de estos enfermos precisó la combinación de 3 fármacos sedantes para su control y el 70% fueron conectados a ventilación mecánica. Estas cifras podrían sugerir la existencia de una especial intensidad o gravedad en nuestros casos, comparado con otros trabajos. Sin embargo, es posible que la disparidad de resultados dependa más de cuestiones locales relativas a la organización del trabajo y el manejo de esta patología entre los diferentes hospitales. A este respecto pueden influir varios factores, como son el número de médicos y personal de enfermería disponible, así como su nivel de formación, la existencia de protocolos específicos de tratamiento de la deprivación alcohólica y las preferencias de los profesionales implicados en control.

En nuestro centro se observa un aumento progresivo en el porcentaje de casos trasladados a la UCI con el tiempo, especialmente desde el año 1996. Cuatro de cada 5 pacientes se trasladaron por agitación incontrolable. Esto posiblemente refleja las dificultades de manejo en planta de hospitalización de un enfermo agitado y hostil, la ausencia de un protocolo de tratamiento y un déficit en cuanto a entrenamiento específico del personal sanitario durante el periodo de estudio. La presión que ejercen los familiares sobre la atención

clínica de los enfermos, en aumento progresivo durante la última década, puede asimismo haber contribuido a esta tendencia.

La estancia en UCI concentra la mayor parte de las complicaciones ligadas al curso hospitalario del síndrome de abstinencia alcohólica. El ingreso en esta unidad es prolongado, con un tiempo de ventilación mecánica medio de casi 10 días de media, lo que sin duda condiciona su evolución clínica hacia un incremento de la morbilidad, de forma similar a lo descrito en pacientes alcohólicos ingresados en unidades de críticos^{114,175-178} Estas circunstancias hacen que la incidencia de complicaciones infecciosas sea elevada (64% en total), especialmente en lo referente a infecciones respiratorias (53%). Asimismo, llama la atención la incidencia de fracaso multiorgánico (9%), frecuente en enfermos alcohólicos ingresados en UCI^{175,176} y de insuficiencia cardíaca (8%), hecho no muy bien estudiado y que posiblemente refleja la existencia de miocardiopatía dilatada silente en pacientes con dependencia alcohólica¹⁶²⁻¹⁶⁴.

3. CURSO TEMPORAL DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

Se ha prestado poca atención en la literatura a la historia natural del síndrome de abstinencia alcohólica. Desde el trabajo clásico de Victor y Adams hace 50 años¹⁵, sólo un trabajo ha estudiado la evolución temporal de sus manifestaciones clínicas en un hospital general³¹. Sin embargo, el conocimiento de estas características es importante por varios motivos: permite saber qué manifestaciones son atribuibles a la abstinencia alcohólica y en qué momento de su evolución, además de cuáles son los periodos de riesgo de complicaciones con implicaciones pronósticas.

En nuestro estudio, el tiempo medio que tardaron los enfermos en acudir al hospital desde el cese o descenso de la ingesta alcohólica fue ligeramente superior a 2 días (50,4 horas; DS 28,5). Ese intervalo inicial de 48 horas es el periodo en el que los síntomas iniciales de la abstinencia como temblor, sudoración y alucinaciones y crisis comiciales aparecen y alcanzan su máxima intensidad^{113,15,30}, lo que indica que nuestros pacientes ingresan con manifestaciones clínicas ya evolucionadas de la deprivación, quizás en el momento que causan mayor alarma en su entorno.

Lógicamente, el tiempo hasta el diagnóstico desde la abstinencia fue inferior en los pacientes que desarrollaron la deprivación durante un ingreso por otro motivo, al estar ya atendidos en un ambiente hospitalario. No obstante, el hecho de que aún en este contexto el tiempo medio hasta el diagnóstico supere los 2 días, dice poco a favor de nuestra preocupación en el manejo de

enfermos con dependencia alcohólica. Así, no siempre se registran adecuadamente los hábitos tóxicos del enfermo a su ingreso, y es infrecuente la detección de alcoholismo por el personal médico hospitalario^{202,203}. En este contexto, no es difícil que los primeros síntomas de la abstinencia alcohólica puedan ser malinterpretados o confundidos con manifestaciones relativas a la enfermedad de ingreso, lo que acarrea el consiguiente retraso en el diagnóstico y en el tratamiento. Parece obvio que la necesidad de prevención de una enfermedad de consecuencias potencialmente tan graves como la privación alcohólica, aconseja la adopción de las medidas necesarias para la detección de problemas relacionados con el alcoholismo en los diferentes servicios, médicos y quirúrgicos, en todos los pacientes, en el momento del ingreso hospitalario²⁰⁴.

Dos de cada 3 crisis comiciales se produjeron en las primeras 24 horas de la abstinencia, y cerca del 90% en las primeras 48 horas, cifras similares a las recogidas en el trabajo de Victor y Adams (50 y 75% respectivamente)¹⁵ y en otros trabajos, que señalan los 2 primeros días de abstinencia como los de máximo riesgo para el desarrollo de esta complicación^{13,30,152}. Una crisis fuera de este periodo debería considerarse en principio como la manifestación de un problema diferente de la privación alcohólica. Se ha relacionado la aparición de crisis fuera de este periodo con la utilización de benzodiazepinas de acción corta en el tratamiento de la abstinencia, como reflejo de cese de acción de la medicación más que como signo de abstinencia²⁰⁵.

La complicación quizás más importante en la evolución de la abstinencia alcohólica es la aparición de delirium tremens. En las descripciones clásicas se iniciaba entre 72 y 96 horas después de la última toma de alcohol, lo que supone después de 24 a 48 horas de evolución de los síntomas de abstinencia^{15,30}. Más recientemente, dos series de enfermos con deprivación alcohólica ingresados en hospitales generales, una prospectiva³¹ y otra retrospectiva¹⁵², muestran que la mayor parte de los pacientes que desarrollan delirium tremens lo hacen en las 48 horas siguientes al ingreso por abstinencia, aunque existe un 10-15% de casos que lo hacen después de 72 horas. Estos datos se aproximan bastante a los de nuestro trabajo, en el que en algo más de la mitad de los enfermos, el delirium aparece en las primeras 24 horas después del diagnóstico de síndrome de abstinencia, y en el 85% en las primeras 48 horas. Nuestro estudio aporta también el momento en el que los enfermos precisan traslado a la UCI, que es una forma complementaria de valorar este mismo punto. Ese momento coincide bastante bien con el tiempo en que se diagnostica el delirium tremens, casi la mitad en las primeras 24 horas de evolución y el 90% en los primeros 3 días, con un tiempo medio de 1,7 días. Existe un pequeño intervalo añadido a los tiempos de aparición de delirium anteriores, debido al intervalo que supone el intento de control de los síntomas en planta tras el diagnóstico de síndrome mayor de deprivación. No obstante, se observa que los pacientes que van a la UCI, se trasladan rápidamente tras el diagnóstico de delirium tremens.

La duración de la abstinencia no complicada, esto es, del síndrome menor de deprivación alcohólica, es habitualmente inferior a 3 días^{13,15,32}. En

nuestra serie el tiempo medio de duración de los síntomas desde el diagnóstico fue de 46 horas, con cerca del 90% de los casos asintomático después de las primeras 48 horas. Estos intervalos son ligeramente inferiores a los descritos con anterioridad, lo que posiblemente se debe a que gran parte de nuestros enfermos ya ingresaban con síntomas de abstinencia evolucionada. Nuestros datos se sitúan en posición intermedia entre los anteriores y los de otro trabajo, prospectivo, que sitúa la mediana de resolución de los síntomas de la privación no complicada en 22 horas después del ingreso³¹.

La duración del delirium tremens, no complicado con intervenciones como un ingreso en UCI, es inferior a 72 horas en el 75-80% de los casos^{15,73,152}. En otro trabajo se muestra que el 90% de los episodios se resuelven en menos de 100 horas³¹. Nuestros datos son similares, con una duración media de 3 días y un 90% inferiores a las 96 horas. No obstante, todos los trabajos, también el nuestro, observan un porcentaje pequeño de pacientes, entre un 3 y un 10%, que prolongan las manifestaciones de la privación mayor más allá de 4 días^{15,31,152}. En varios de estos casos, los síntomas del delirium pueden verse interferidos por otras enfermedades intercurrentes, como traumatismos, ingresos por patología médica o quirúrgica, etc, en el sentido de prolongar su duración^{13,73,91,206}. Estos resultados están apoyados por nuestros datos, que muestran que la presencia de comorbilidad aguda se asocia a un curso clínico más prolongado de forma estadísticamente significativa. En la misma línea, los pacientes que fueron ingresados en la UCI, pero que no se sometieron a ventilación mecánica, presentaron delirium tremens de mayor duración. Parece pues, que la presencia de enfermedades

agudas y de complicaciones intercurrentes, puede modular la historia natural del delirium.

En definitiva, las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica siguen una pauta evolutiva claramente reconocible, no sólo en cuanto al momento de aparición de complicaciones, sino también en cuanto a la duración de las mismas, las cuales no se han modificado significativamente en los últimos 60 años. El reconocimiento de estas pautas debe ayudar a conseguir la mejor atención clínica en términos de vigilancia y esfuerzos de tratamiento para estos enfermos.

4. TENDENCIAS TEMPORALES EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Se aprecia una ligera tendencia hacia la disminución del número de ingresos anuales por abstinencia alcohólica durante el periodo de estudio, la cual no se puede comparar con otros datos debido a la ausencia de estudios previos que hayan analizado este punto. Esto no parece debido a que estos enfermos se atiendan en otro centro hospitalario de nuestra área sanitaria. Hay que señalar que se ha constatado un descenso progresivo en los últimos años en el porcentaje de bebedores excesivos en nuestro país^{1,207}. Si bien es pronto para que esta tendencia se vea reflejada en nuestros resultados, estos pueden estar influidos en este sentido. También es posible que las sucesivas mejoras en el manejo y tratamiento de la dependencia alcohólica en nuestro entorno, hayan propiciado un descenso en el número de abstinencias alcohólicas graves que precisan ingreso hospitalario.

La estancia media hospitalaria en el estudio fue de 14 días, en la línea de otras series de entre 12 y 14 días^{31,32,74,149}. Las diferencias a este respecto probablemente dependen del porcentaje de delirium tremens, ingresos en UCI y otras complicaciones presentes en cada trabajo. Esto explica que nuestros datos estén en el límite superior de dicho rango. No obstante, se observa que la estancia media ha disminuido en los últimos años, aunque aún se sitúa por encima de 10 días. Esta tendencia probablemente obedece a la suma de varios factores: por una parte, las mejoras que se han producido en el manejo general de la abstinencia con el tiempo, por otro, la disminución progresiva del número

de pacientes sometidos a ventilación mecánica en la serie, y finalmente, la presión creciente que ejerce el sistema sanitario sobre los profesionales hacia el control del gasto.

Se observó una concentración de los ingresos por síndrome de abstinencia alcohólica en los meses calurosos, de junio a agosto, tendencia que se mantiene en el tiempo si separamos los ingresos en grupos de 4 años, y que depende exclusivamente de los enfermos que ingresan por síndrome de privación y no de los que desarrollan la abstinencia durante otra enfermedad aguda (figuras 4-7). En otro estudio se describe la agrupación de los ingresos en primavera e invierno, aunque sólo analiza la casuística de 3 años⁷⁴. Sin embargo, más recientemente, en un trabajo realizado en el conjunto de la Comunidad Gallega, se han comunicado resultados similares al nuestro²⁰⁸. Los motivos de esta concentración podrían ser varios. Por una parte, la intensidad del trabajo agrícola y ganadero durante esas fechas, incrementa las opciones de trabajo para estos pacientes, muchos de ellos desocupados durante el resto del año, lo que aumenta las posibilidades de abstinencia, por mantener una ingesta de alcohol menos continuada de lo habitual. Por otra parte, la profusión de fiestas locales que se produce durante esas fechas, podría favorecer asimismo un patrón de ingesta irregular de alcohol, y la posibilidad de desarrollar abstinencia. Se precisan estudios con mayor profundidad en este sentido, que podrían servir para determinar las medidas preventivas a adoptar en este contexto.

5. DIFERENCIAS POR SEXO EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

El elevado porcentaje de varones registrado (90%), coincide con otros trabajos^{48,72,73} y con las series españolas^{32,74,149}, y está en relación con el mayor consumo de alcohol en nuestro medio en este grupo^{1,2}. En este sentido, el consumo medio de alcohol registrado en mujeres fue claramente inferior. Esto puede deberse a que reconozcan una cantidad de consumo inferior a la real, condicionadas por costumbres socioculturales. No obstante, otros trabajos han comunicado resultados similares al nuestro^{73,209}. Esta menor tasa de ingesta en el sexo femenino podría explicarse por una menor tolerancia al etanol, y, por otro lado, por la mayor concentración de alcohol que se produce en tejidos respecto a los hombres tras la toma de cantidades similares, que aumenta su predisposición a sufrir los efectos somáticos tóxicos derivados de su consumo^{75,76}. Esto explicaría también la mayor frecuencia de cirrosis observada en mujeres en nuestro estudio, lo que confirma el hecho de que este grupo presenta un mayor riesgo de desarrollar formas graves de hepatopatía por alcohol para cualquier tasa de ingesta dada^{195,210}.

Se observaron pequeñas diferencias analíticas entre ambos sexos. Varias de ellas están probablemente condicionadas por la mayor presencia de cirrosis en las mujeres, como son los mayores niveles de bilirrubina, o los valores más bajos de albúmina, índice de Quick o hemoglobina. La presencia de anemia puede estar también relacionada con el hecho de que la abstinencia

alcohólica suele producirse en adultos jóvenes y por tanto en edad premenopáusica en mujeres.

La tendencia a presentar niveles más bajos de potasio en mujeres ya ha sido descrita previamente⁷³. Teniendo en cuenta la fisiopatología de esta alteración electrolítica en la abstinencia⁶⁸, cabría sugerir que las mujeres presentan mayores niveles adrenérgicos durante la deprivación alcohólica y, por tanto, episodios más graves. Sin embargo ningún otro dato respecto a la existencia de diferencias en la evolución clínica apoya esta hipótesis en nuestro trabajo. De hecho, en el momento del diagnóstico de la abstinencia, que es el punto en el que están recogidos los datos analíticos, las mujeres presentaron un menor porcentaje de delirium tremens. Por otra parte, no se han comunicado diferencias vinculadas al sexo en la homeostasis del potasio. En cualquier caso, las diferencias observadas, si bien alcanzan la significación estadística, son de poca relevancia clínica, con una diferencia de 0,2 mEq/l de media entre ambos grupos.

Se ha descrito una menor frecuencia de crisis comiciales en mujeres^{45,73,211}, circunstancia que no se ha confirmado en otros estudios^{212,213}. En nuestro caso no se observaron diferencias significativas a este respecto entre ambos sexos. Por lo demás, la evolución clínica y frecuencia de complicaciones no difirió entre ambos grupos. No observamos diferencias en cuanto a la duración de los síntomas de abstinencia, (aunque las mujeres presentaron delirium tremens más cortos, esto no afectó a la duración total de la deprivación), confirmando lo ya publicado⁷³. Por otra parte, la incidencia de

delirium, traslados a la UCI y exitus, fue similar en ambos grupos. En otro estudio, la frecuencia de exitus fue mayor en hombres, aunque el porcentaje global de fallecimientos fue demasiado bajo (1%) para poder extraer conclusiones al respecto⁷³.

En resumen, a pesar de que las mujeres presentan patología crónica hepática con mayor frecuencia, no se aprecian diferencias clínicas, evolutivas o pronósticas entre ambos sexos.

6. DIFERENCIAS EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA EN FUNCIÓN DEL MOTIVO DE INGRESO

Se observó una menor incidencia de alucinaciones y de crisis epilépticas en los pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia después de ingresar por una patología diferente, médica o quirúrgica. La explicación de este hecho no está clara. Se podría argüir que los datos estuvieran mal registrados. Esto es posible en el caso de las alucinaciones, pero es más difícil con las crisis epilépticas, puesto que son eventos clínicos claramente reconocibles y registrados en la historia clínica, especialmente en pacientes ingresados. Por otra parte, la presencia de comorbilidad, tanto aguda como hepática con mayor frecuencia, puede haber condicionado el desarrollo de síndrome confusional agudo secundario, no estrictamente diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica, con la consiguiente dilución de casos de privación en este grupo. Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva del estudio, y a pesar de la estricta inclusión de casos en el estudio siguiendo los criterios DSM IV para abstinencia alcohólica y delirium tremens, esta posibilidad no puede desecharse. No obstante, existen otros datos que apoyan la validez del resultado, como la edad media de los pacientes (49 años, cuando el delirium del enfermo ingresado es característico de pacientes de edad avanzada), la elevada cantidad de alcohol consumida por este grupo (231 gr/d, sin diferencias con el grupo ingresado por abstinencia), o una frecuencia de alucinaciones, típicas de la abstinencia alcohólica, del 50%.

Es difícil confrontar este dato con la literatura, puesto que la mayoría de los estudios sobre abstinencia alcohólica que han considerado la influencia de la comorbilidad, aguda o crónica, en la evolución del cuadro, no registran la presencia de crisis epilépticas en función de esta variable^{45,48,62,91,99,118}. En un trabajo realizado en planta de hospitalización convencional, los pacientes que sufrieron crisis epilépticas o alucinaciones, presentaban mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular o respiratoria respecto al grupo de abstinencia no complicada, aunque no aporta un estudio estadístico a este respecto³¹. En otro, los casos con crisis comiciales, presentaron una mayor incidencia de enfermedad hepática alcohólica y neurológica, pero una menor frecuencia de neumonía⁹⁰. Se hace evidentemente necesario, confirmar este resultado en un estudio prospectivo, con el objeto de valorar adecuadamente la influencia de la comorbilidad aguda en la aparición de crisis epilépticas en el seno de la abstinencia alcohólica.

Por lo demás, como era de esperar, la presencia de comorbilidad aguda condicionó la evolución clínica de la abstinencia, favoreciendo el traslado a la UCI (42 vs 31%), la aparición de complicaciones en planta de hospitalización (51 vs 34%) o el fallecimiento (8 vs 4%), de forma estadísticamente significativa.

En resumen, los pacientes que desarrollan un síndrome de abstinencia alcohólica tras un ingreso hospitalario por enfermedad médica o quirúrgica, tienen un curso clínico diferente a los que ingresan por este motivo. Nuevamente, dada la prevalencia de este problema en nuestros hospitales, se

hace preciso dotar de una mayor relevancia a las labores de detección de problemas relacionados con el alcohol, así como a la prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en estos enfermos.

7. HIPÓTESIS DE KINDLING

La hipótesis de kindling, o de facilitación, en el síndrome de abstinencia alcohólica, establece que la repetición de episodios de desintoxicación y abstinencia predispone a desarrollar complicaciones en futuros casos de privación alcohólica, tanto en lo que se refiere a la aparición de convulsiones como de delirium tremens⁸⁷. Existen varios estudios que apoyan esta teoría, así como la idea de que el padecer delirium tremens en un episodio de abstinencia, predispone a sufrir la misma complicación en una nueva privación^{43,45,47,62,89,93}. Sin embargo, existe una considerable controversia a este respecto, puesto que otros trabajos no han encontrado la misma relación^{46,48,88,90}.

En nuestro estudio, la frecuencia de convulsiones o delirium tremens no se modificó significativamente en el segundo o tercer episodio de abstinencia del grupo de pacientes con más de un ingreso por abstinencia. Tampoco se apreciaron diferencias entre ellos en cuanto a la duración de los síntomas, la frecuencia de traslado a la UCI o la incidencia de complicaciones. En cambio, se apreció una tendencia a que los pacientes con crisis comiciales presentasen de nuevo crisis en los siguientes ingresos, resultado que no se observó respecto a la incidencia de delirium tremens.

Cuando analizamos la influencia de haber presentado ingresos previos por abstinencia en la evolución a delirium tremens durante el episodio en curso, el resultado rozó la significación estadística. En la misma línea, el antecedente de ingreso por privación alcohólica resultó un factor de riesgo en el análisis

univariante para el traslado a la UCI en un ingreso posterior, lo que podría sugerir que la repetición de eventos condiciona episodios más graves en el futuro. Sin embargo, el modelo multivariante final de riesgo de traslado a Cuidados Intensivos incluyó el ingreso en UCI en un episodio anterior, y no la abstinencia previa, como factor de riesgo independiente asociado a esta circunstancia.

En resumen, nuestros resultados no sugieren que la repetición de ingresos hospitalarios por síndrome de abstinencia alcohólica condicione un aumento progresivo de la gravedad de los mismos. Sin embargo, sí parece que los pacientes con crisis comiciales tienden a manifestarse de igual forma en ingresos sucesivos, y aunque esta misma relación no está clara con el delirium tremens, es posible que los pacientes que desarrollan las formas más graves de privación tengan un riesgo especial de sufrir la misma complicación en un nuevo episodio. La interpretación de estas observaciones debe ser cautelosa. Por una parte, la serie sólo incluye ingresos hospitalarios, por lo que no puede considerar todos los intentos de deshabitación y episodios de abstinencia leves que no motivaron asistencia hospitalaria, que hubieran podido presentar los pacientes durante el periodo de estudio. Por otra, la decisión de traslado a UCI, si bien se asocia a los casos con mayores grados de agitación, no está estandarizada y depende muchas veces de las preferencias del personal facultativo al cargo, lo que resta valor a su empleo como medida de gravedad del caso.

8. FACTORES PRONÓSTICO DE EVOLUCIÓN DE SÍNDROME MENOR A MAYOR DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Desde un punto de vista de clínico resultaría muy útil poder identificar en el momento del diagnóstico de la abstinencia alcohólica a aquellos enfermos con más probabilidades de desarrollar delirium tremens. Para ello el método ideal sería la ponderación de variables relativas a sus características basales o a su forma de presentación clínica, que fueran fáciles de valorar a la cabecera del enfermo. Nuestros resultados muestran que este objetivo no es fácil de conseguir.

La edad y el sexo no influyeron en la evolución a delirium tremens, lo que confirma los resultados de otros estudios^{46,73}. En nuestro estudio, los pacientes que desarrollaron delirium bebían más cantidad diaria de alcohol. Aunque este dato debe tomarse con cautela, puesto que se trata de un estudio retrospectivo, apoya los resultados de otros autores, que indican que el riesgo de presentar síndrome mayor de privación alcohólica se asocia con las tasas más elevadas de ingesta de alcohol durante tiempos prolongados^{10,45,84,85,91}. En nuestro caso este dato, aunque orientativo, es de poca utilidad clínica, puesto que las diferencias, aunque estadísticamente significativas, fueron pequeñas entre los grupos, ambos con ingestas medias muy elevadas.

La presencia de comorbilidad aguda tampoco influyó en la aparición de delirium, tanto cuando se valoró en función del motivo de ingreso (abstinencia o enfermedad aguda), como cuando se hizo de acuerdo al motivo de la abstinencia (voluntaria o enfermedad). Este dato contradice los resultados de

otros estudios que sugieren que la coexistencia de comorbilidad aumenta el riesgo de aparición de síndrome mayor de abstinencia^{48,90,91}, si bien sólo unos de ellos aporta un análisis multivariante⁴⁸. Nuestro protocolo de estudio no contempló la individualización de las enfermedades agudas concomitantes, por lo que es posible que se hayan diluido los efectos de patologías orgánicas graves con otras menos importantes, cuya importancia sobre la evolución clínica de la abstinencia hacia delirium no fuera igual de significativa. Es posible, pues, que no tenga la misma influencia sobre el desarrollo de delirium tremens, por ejemplo, una neumonía que una bronquitis, o una pancreatitis que un cólico biliar, y dentro de estas los diferentes niveles de gravedad, aunque sí puedan influir en la duración de los síntomas, como se ha reseñado en un apartado anterior. Para conseguir una valoración adecuada de este punto sería preciso realizar un estudio prospectivo que tuviera en cuenta estos detalles. La relevancia clínica de esta observación difícilmente justificaría un estudio de estas características, que precisaría de un tamaño enorme para poder contemplar todas estas circunstancias.

La existencia de hepatopatía subyacente crónica (esteatosis o cirrosis), tampoco se asoció a la aparición de delirium tremens en pacientes con abstinencia alcohólica, como tampoco lo hizo el grado de severidad de la misma, medido según diferentes clasificaciones pronósticas (Child y Mendenhall). Sí se apreciaron diferencias significativas en los valores del índice de Maddrey, más elevados en los casos que evolucionaron a síndrome mayor, aunque en ambos grupos los resultados fueron demasiado bajos para resultar de utilidad clínica (8,9 vs 9,2). Los trabajos que han analizado la influencia de la

presencia de enfermedad hepática subyacente en la evolución de la abstinencia alcohólica, no especifican ni tampoco estratifican su gravedad. No obstante, los resultados de todos ellos apuntan la conclusión, que apoyan nuestros datos, de que la presencia de hepatopatía alcohólica crónica no afecta a la aparición de delirium tremens durante un síndrome de abstinencia^{31,48,62,90,91}.

Por el contrario, la gravedad de la abstinencia alcohólica se ha relacionado con la presencia de hepatitis alcohólica, en un estudio en el que se realizaba biopsia hepática a todos los pacientes, la mayoría de ellos con afectación histológica subclínica¹⁹⁵. Sin embargo, una vez ajustadas las variables del estudio según posibles factores de confusión, se observó que la presencia de hepatitis alcohólica se asociaba con un patrón irregular en la ingesta de alcohol (grandes dosis de forma variable), lo que hace pensar que más que jugar un papel patogénico en la abstinencia, es una consecuencia de este patrón de consumo, que ha demostrado su relación con el síndrome de privación alcohólica^{194,195}.

No se apreciaron diferencias en las variables analíticas, obtenidas en el momento del diagnóstico de la abstinencia, que se asociaran a la aparición posterior de síndrome mayor de privación. El grado de alteración de las determinaciones que miden afectación hepática y hábito alcohólico (AST, ALT, GGT, VCM) no se relacionó con la evolución a delirium, de forma similar a lo descrito en otros estudios^{48,101}, lo que apoya la idea de que el grado de afectación hepática no influye en la historia natural de la abstinencia alcohólica.

Los casos que evolucionaron a delirium presentaban niveles más bajos de plaquetas, lo que posiblemente refleja el hábito de consumo más intenso en este grupo. Por lo demás no se observaron diferencias en otras variables como hemoglobina, leucocitos, albúmina, función renal o electrolitos, resultados que confirman los datos ya publicados al respecto. Probablemente, las alteraciones que se puedan observar en estos parámetros obedecen más a la presencia de patología orgánica subyacente que a características intrínsecas del síndrome de abstinencia alcohólica.

Respecto a la presencia de hipopotasemia, observamos que los pacientes con delirium tremens presentaban niveles de potasio significativamente más bajos que los enfermos con síndrome menor de abstinencia. Sin embargo los niveles de potasio en el momento del diagnóstico de síndrome menor de privación, no predijeron la aparición posterior de delirium. Esto indica que la presencia de hipopotasemia es una consecuencia de la intensidad de las manifestaciones clínicas de la abstinencia, suma probable de las pérdidas por sudoración y vómitos que se producen más el paso al compartimento intracelular que se produce por el exceso de catecolaminas circulante^{68,91}, y no un factor patogénico.

En los años 60 se describió que la aparición de crisis epilépticas se asociaba a un alto riesgo de evolución a formas graves de abstinencia, con delirium tremens hasta en un 30% de los casos³⁵. Con posterioridad a este estudio, sólo tres trabajos han analizado específicamente esta relación, con resultados discordantes entre si. En dos de ellos, que consideraron únicamente

la presencia de crisis y no su número, no se encontró asociación^{31,47}. En el otro, que no aporta un análisis multivariante, sí⁶². Sin embargo, la mayoría de los estudios que han analizado los factores que se asocian al desarrollo de delirium tremens, no han considerado la influencia de la presencia de crisis epilépticas al comienzo del síndrome de abstinencia^{45,46,48,90,91,93}. Varios de estos trabajos incluyen las convulsiones dentro del concepto de abstinencia complicada o grave, por lo que no son contempladas como posibles factores de riesgo de evolución a delirium^{90,91}. Sin embargo, la clasificación DSM IV considera las crisis epilépticas como un criterio diagnóstico del síndrome de abstinencia alcohólica (síndrome menor), y no del delirium tremens⁹. Esto, unido a su elevada frecuencia de aparición y a la facilidad con que se pueden identificar a la cabecera del enfermo, las hace buenas candidatas para su valoración como factores de riesgo de evolución a delirium tremens.

En nuestro estudio, la presencia de crisis epilépticas al diagnóstico de síndrome menor de abstinencia, así como su número en cada caso, se asociaron al desarrollo posterior de delirium. El hallazgo, aparentemente sorprendente, de que los pacientes que evolucionaron a delirium tremens presentasen menos incidencia de alucinaciones y agitación psicomotriz, probablemente se debe precisamente a la elevada presencia de convulsiones en este grupo. La recogida de datos para el estudio fue realizada en el momento del diagnóstico de abstinencia, lo que se produjo en muchos casos después de una o varias crisis comiciales (134 casos consultaron por convulsiones) y por tanto en periodo postcrítico, donde la presencia de alucinaciones y/o agitación son, lógicamente, bajas.

Los pacientes con síndrome menor de abstinencia que evolucionaron a mayor presentaron cifras de TA (sistólica y diastólica) y temperatura superiores a los que no lo hicieron, aunque no se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia cardiaca. La presencia de hipertensión es frecuente en los enfermos con privación alcohólica, aunque inconstante^{15,30,42}. Existen otros resultados que vinculan la presencia de TA elevada o taquicardia con la aparición de delirium tremens^{47,93}. Respecto a la temperatura, sólo un estudio había valorado previamente su posible asociación con el delirium, con resultados negativos⁹³. Sin embargo, hasta un 10% de los casos de síndrome menor y el 35% de los de delirium presentan temperatura superior a 38°C³⁰. Nuestros resultados sugieren que es posible identificar a un grupo de pacientes con un mayor grado de actividad adrenérgica, en los que la posibilidad de evolucionar a delirium tremens es más elevada. El hecho de no encontrar diferencias en la frecuencia cardiaca parece restar validez a esta hipótesis. Quizás este parámetro se registra peor en las historias clínicas y resulta menos fiable que las determinaciones de tensión arterial, por lo que la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio dificulta su adecuada valoración.

El modelo final de regresión incluyó la presencia de crisis epilépticas y su número, la temperatura superior a 38°C y la TA sistólica superior a 150 mmHg, como factores independientes de riesgo de desarrollar delirium tremens en un enfermo con síndrome menor de abstinencia alcohólica. Todas ellas son variables clínicas relativas a la forma de presentación de la abstinencia, lo que refuerza la idea de que la historia natural del síndrome de privación alcohólica, al menos en lo que se refiere a su evolución a delirium tremens, no

está determinada por las características basales de los enfermos, como el sexo, edad, patología de base (hepática u otra), alteraciones analíticas, etc. Sin embargo, la capacidad predictiva de nuestro modelo es mala (área bajo la curva 0,679), lo que indica que no estamos cerca de predecir con seguridad el desarrollo de delirium en estos enfermos. El análisis de la literatura sobre este respecto refuerza esta misma idea, con resultados a veces contradictorios y en general no concluyentes. Existen probablemente factores diferentes añadidos a los estudiados en este y otros estudios que influyen en la evolución clínica de estos pacientes, determinando la variabilidad individual que se observa en su presentación clínica⁴⁵⁻⁴⁸. Quizás existan diferencias, condicionadas genéticamente, en los sistemas de neurotransmisión implicados en la fisiopatología del síndrome de abstinencia, que confieran una susceptibilidad individual determinada en cada caso, regulando de alguna manera su forma de presentación clínica²⁶. Lo que no está claro es si estas alteraciones se podrán traducir como variables clínicas a la cabecera del enfermo.

En resumen, tres hallazgos clínicos (convulsiones, temperatura y TA sistólica) fácilmente constatables en la valoración inicial del enfermo con síndrome de abstinencia alcohólica, pueden ayudarnos a identificar qué pacientes desarrollarán delirium tremens. Sin embargo, su capacidad predictiva es baja, y no parecen existir otras variables candidatas a incluirse en el modelo, al menos fácilmente detectables.

9. FACTORES PRONÓSTICO DE INGRESO EN UCI EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

El ingreso en la UCI de enfermos con síndrome de deprivación alcohólica se produce habitualmente en los casos con síndrome mayor, y dentro de estos, en los más graves. En nuestra serie el 98% de los traslados a la UCI tenían delirium tremens y en cerca del 80% se tomó esa actitud por agitación incontrolable en planta de hospitalización. El análisis de estos casos puede, por tanto, servir de ayuda en el estudio de los factores que se asocian a la evolución hacia los estadios más graves de la abstinencia alcohólica. Sin embargo, como ya se ha comentado, existen diversos sesgos potenciales que limitan la utilidad de esta aproximación al problema. El principal es que la decisión de traslado a esta unidad no está estandarizada y depende de factores como las preferencias y experiencia del personal sanitario, la estructura interna del centro hospitalario o la época en que se produce. Por ello, los resultados son difícilmente extrapolables a otros centros hospitalarios y situaciones. No obstante, la consistencia en el motivo de traslado (delirium graves) y las implicaciones clínicas y pronósticas que conlleva el ingreso en esta unidad, invitan a su consideración como un evento clave en la evolución clínica de estos enfermos, a pesar de que no se ha comunicado un enfoque similar en la literatura.

Como es lógico, varios de los factores asociados a este evento clínico coinciden con los que condicionan la evolución a delirium tremens, como son la mayor tasa de ingesta de alcohol o la presencia y número de crisis epilépticas.

Cabe aquí considerar la misma explicación que en el supuesto anterior para el hallazgo de la asociación negativa entre las alucinaciones y aparición de delirium e ingreso en UCI.

La asociación de valores más elevados de TA, FC y T^a y la presencia de delirium tremens al diagnóstico con el traslado a UCI (tablas 31 y 33), traducen probablemente el mismo concepto, que los pacientes que se presentan con las formas más evolucionadas de abstinencia, casi siempre desde su domicilio y sin haber recibido tratamiento sedante, son más difíciles de controlar en planta de hospitalización y presentan menos probabilidades de responder adecuadamente al tratamiento que aquellos que consultan con síndrome menor de privación alcohólica.

La presencia de comorbilidad crónica y de hepatopatía subyacente no se asociaron al ingreso en UCI, al igual que tampoco condicionaron la evolución a delirium tremens. Sin embargo, la presencia de comorbilidad aguda si se relacionó con el traslado a dicha unidad. El hecho de que los valores bajos de albúmina (<3,5 mg/dl) se asociasen al ingreso en UCI, posiblemente refleja el mismo concepto. Este resultado podría interpretarse como la confirmación de que la coexistencia de enfermedades agudas favorece la aparición de las formas más graves de abstinencia^{48,90,91}. No obstante, parece contradictorio que la presencia de comorbilidad aguda no se asocie a delirium tremens y si al ingreso en UCI. Dado que la decisión de traslado está sujeta a opiniones subjetivas de los médicos responsables, es difícil valorar hasta qué punto ésta estuvo condicionada por la coexistencia de enfermedades agudas que pudieran

aconsejar una vigilancia más estrecha en la unidad cuidados intensivos, y no por la intensidad per se de la deprivación. Sería necesario un estudio prospectivo que contemplase la utilización de clasificaciones de gravedad de la abstinencia, como la CIWA-AR, así como la estimación de la patología orgánica subyacente, para realizar una adecuada valoración de este punto.

El antecedente de ingreso en UCI en un episodio previo de abstinencia se asoció al traslado a UCI en el ingreso en curso. Quizás el conocimiento de la existencia de traslados previos puede haber favorecido esta decisión en algunos casos. En cualquier caso, este hallazgo apoya la idea de que la presentación clínica de la abstinencia alcohólica tiende a repetirse en episodios sucesivos, y que los pacientes con síndrome de abstinencia grave tienen un mayor riesgo de sufrir delirium tremens en un ingreso posterior^{43,45,47,62,89,93}.

El modelo final, al relacionar síndrome de abstinencia alcohólica e ingreso en UCI, señala una serie de factores de riesgo vinculados al desarrollo de las formas más graves de deprivación: crisis comiciales, comorbilidad aguda, delirium tremens al diagnóstico e ingreso previo en UCI por abstinencia. Por tanto, identifica un grupo de enfermos con abstinencia alcohólica en los que es necesario extremar las medidas de vigilancia y tratamiento. La capacidad predictiva de este modelo (área bajo la curva 0,743) fue superior a la del paso de síndrome menor a síndrome mayor de deprivación, pero aún se sitúa por debajo de lo que se considera adecuado cuando hablamos de curvas ROC (área bajo la curva superior a 0,75), lo que refuerza de nuevo la idea de

que es difícil predecir la evolución clínica de la abstinencia alcohólica utilizando sólo variables clínicas.

10. ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA INGESTA DE ALCOHOL ETÍLICO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Dado que el tratamiento de la abstinencia en la serie estuvo basado en el empleo de un fármaco de referencia, el clometiazol, no se consideró la influencia de esta y otras opciones terapéuticas en la evolución clínica de la abstinencia. Obviamente, el uso de otros fármacos (benzodiazepinas, neurolepticos, etc) se habría relacionado con la necesidad de sedación más intensa de las formas más evolucionadas, como efecto de la gravedad de la privación (delirium, UCI) y no como causa de la misma. Sin embargo, la utilización de alcohol etílico (vino por vía oral) se limitó a las formas leves de abstinencia, en la idea de que podía disminuir el porcentaje de pacientes con evolución a delirium tremens, por lo que si se incluyó en los análisis como un posible factor pronóstico.

Existen algunas series observacionales que apoyan el uso del alcohol etílico (oral o intravenoso) en la prevención y tratamiento de la abstinencia alcohólica^{138-140,145}, aunque no existen ensayos clínicos controlados que avalen esta práctica. Nuestros resultados desaconsejan su utilización en la prevención o tratamiento del delirium tremens, puesto que su empleo no se asoció a una disminución del porcentaje de casos con síndrome mayor de privación, ni al de traslados a UCI. Tampoco tuvo un efecto beneficioso en la supervivencia.

Existen varias razones adicionales en contra de su empleo en el síndrome de abstinencia alcohólica. Por un lado, presenta un perfil de toxicidad

a múltiples niveles bien conocido. Por otro, es muy difícil conocer la dosis necesaria (oral o intravenosa), para conseguir el efecto que se persigue, lo que indicaría la monitorización de sus niveles plasmáticos. Es frecuente, además, que el enfermo rechace su ingesta por no tratarse de su bebida o marca habitual, o que sea rechazado por él mismo o por su familia por considerarlo inadecuado. 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.

11. SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

El porcentaje de fallecimientos de la serie en relación al número de episodios (5,4%) se encuentra en el rango observado en estudios similares, con un elevado porcentaje de casos con síndrome mayor de privación alcohólica, extraídos de plantas de hospitalización convencional y con presencia de comorbilidad médica añadida, en los que se han comunicado cifras de mortalidad entre un 5 y un 10%^{31,151,152}. En cambio, resulta algo superior a la comunicada en series españolas. En una de ellas la mortalidad fue del 1%, con sólo un 7,5% de delirium tremens³². En otra, publicada recientemente y procedente de la comunidad gallega, se comunica una mortalidad del 2,4%, aunque no se especifica el porcentaje de casos con delirium¹⁴⁹.

Del análisis detallado de las características de los enfermos fallecidos se extraen varios resultados interesantes:

1. La mortalidad se concentra casi exclusivamente en los casos de delirium tremens.
2. Más de la mitad de las muertes se produjeron en pacientes que habían ingresado por enfermedades agudas diversas, y que desarrollaron el delirium a raíz del ingreso, y la mayoría de estas patologías se pueden considerar graves (neumonía, sepsis, pancreatitis, politraumatismo, vólvulo de sigma, etc).

3. Tres de cada 5 enfermos fallecieron tras ser ingresados en la UCI, y la totalidad de estos últimos fueron conectados a ventilación mecánica.
4. Cuando se pudo identificar la causa desencadenante de la muerte, esta fue de origen infeccioso en la mayoría de los casos, principalmente neumonías intra-UCI, seguida en frecuencia por la descompensación de una cirrosis subyacente.
5. Las causas finales de fallecimiento indican una elevada frecuencia de fracaso multiorgánico y distress respiratorio en los pacientes ingresados en la UCI, así como porcentajes significativos de shock cardiogénico y muerte súbita.

La concentración de los fallecimientos ligados al síndrome de abstinencia alcohólica en los casos de delirium tremens ya ha sido descrita en estudios previos^{15,30,48,148}. Es lógico pensar que la mortalidad en la abstinencia alcohólica debe asociarse a los estadios más graves de la deprivación. Sin embargo, es más difícil valorar el papel que juega el propio síndrome de abstinencia en la supervivencia de estos enfermos. Las descripciones clínicas iniciales del síndrome, describían casos de muerte en ausencia de otros problemas médicos diferentes a la abstinencia, atribuidas a la propia deprivación (pérdidas de fluidos, hipertermia, hipercatabolismo^{15,30,148}). En cambio, las series más recientes señalan que la mayor parte de los fallecimientos se producen una vez se han resuelto las manifestaciones de la abstinencia, cuando el paciente presenta complicaciones médicas derivadas del tratamiento, del ingreso hospitalario y de la presencia de

comorbilidad^{31,32,151,152}. La mejoría progresiva de las medidas de tratamiento de estos enfermos que se han producido a lo largo de las últimas décadas, unido a los avances conseguidos en el manejo de enfermos críticos, han contribuido sin duda a este cambio de tendencia. Nuestros resultados muestran que la mayor parte de los fallecimientos están ligados a complicaciones médicas acaecidas durante el ingreso, especialmente vinculadas a la estancia en UCI (distress y fracaso multiorgánico) y a la descompensación de la hepatopatía subyacente. En estos casos el síndrome de abstinencia actuaría de “gatillo”, que desencadenaría una serie de complicaciones que llevarían al fallecimiento del enfermo después de la resolución de las manifestaciones clínicas iniciales.

Se registraron 4 casos de fallecimiento por shock cardiogénico, uno de ellos tras un IAM. Los pacientes alcohólicos presentan frecuentemente diversos grados de cardiopatía en relación con su hábito tóxico, desde una afectación subclínica y por tanto no conocida, hasta una miocardiopatía dilatada establecida¹⁶¹⁻¹⁶⁷. Existen varios factores que pueden actuar negativamente sobre esta situación durante la abstinencia. Por un lado, la existencia de un estado hiperadrenérgico puede condicionar un estado hiperdinámico y un aumento en el consumo de oxígeno⁹⁶. Por otro, no es infrecuente la aparición de arritmias, en ocasiones graves, en este contexto^{170,214}. Finalmente, el tratamiento del delirium tremens exige muchas veces un aporte energético de fluidos, nutricional, etc, que puede sobrecargar la función cardiaca. Todos estos factores pueden asociarse y colaborar en el desarrollo de complicaciones cardiológicas de este tipo.

Ocasionalmente se produce una muerte súbita en un enfermo con síndrome de abstinencia (4 de 29 casos en la serie; 13,7%). Es difícil asegurar cuál es el motivo del exitus en un caso de muerte súbita. Nuestro estudio no aporta estudios necrópsicos, salvo un caso de embolia pulmonar masiva, que podría haber acontecido en otros episodios. No obstante, el análisis de estos casos descartó la existencia de alteraciones electrolíticas capaces por si mismas de atribuirse la causa de la muerte, u otros motivos como una parada respiratoria por sedación, que se comprobó en otros 2 exitus. La causa de estos fallecimientos “súbitos” podría estar en relación con la existencia de complicaciones cardiacas. Las arritmias son frecuentes en los pacientes alcohólicos, aun en ausencia de cardiopatía subyacente^{168,169}. También se ha descrito la existencia de taquicardias ventriculares malignas en pacientes con delirium tremens^{170,214,215}. Una posible causa de arritmias ventriculares graves es la prolongación transitoria del intervalo QT durante el síndrome de privación, cuya existencia se ha descrito en series retrospectivas en un 45-60% de estos pacientes. Aunque en un estudio esta circunstancia no se asoció a arritmias graves²¹⁶, en otro se puso en relación con arritmias en el 10% de los casos²¹⁵. La causa de esta prolongación del intervalo QT se ha atribuido al exceso de catecolaminas que se produce en estas situaciones y a la presencia de alteraciones electrolíticas, especialmente la hipopotasemia^{215,217}, circunstancias que se han relacionado también con el desarrollo de arritmias ventriculares malignas en general, en este contexto^{96,173,174}. Parece claro, por tanto, que los pacientes con delirium tremens presentan un riesgo considerable de sufrir arritmias graves durante la abstinencia, y esta circunstancia podría ser

responsable de al menos una parte los casos de muerte súbita observados en nuestro estudio.

En resumen, los fallecimientos en el síndrome de abstinencia alcohólica, se concentran en los pacientes que sufren delirium tremens, especialmente en aquellos que son trasladados a la UCI y conectados a ventilación mecánica, y que presentan comorbilidad añadida. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciosas y las complicaciones derivadas de la estancia en UCI y sus efectos sobre su patología de base.

12. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Los factores que se asocian al riesgo de fallecer tras un episodio de síndrome de abstinencia alcohólica en un hospital general, son las variables relativas a la presencia de comorbilidad, aguda y crónica, a la actitud de tratamiento adoptada, y a sus complicaciones, mientras que no se aprecia esta relación con las variables clínicas propias de la abstinencia.

Así, tanto la presencia de comorbilidad crónica, diferente de la hepática, como aguda, es decir, ingresar por una patología diferente a la abstinencia, se asociaron al riesgo de fallecer. Lo mismo ocurrió con la existencia de cirrosis subyacente y las diferentes formas de medir su gravedad. Este último resultado coincide con un estudio previo similar al nuestro¹⁴⁹, y con otro clásico sobre autopsias en enfermos con delirium tremens en el que se relaciona la presencia de enfermedad hepática significativa con la mortalidad¹⁴⁸. La presencia de alteraciones analíticas y sus respectivos puntos de corte (GGT, Hb, Quick, albúmina, bilirrubina), que resultaron positivos en el análisis univariante, no hacen sino reflejar esta asociación clínica, que la mortalidad de la abstinencia alcohólica depende del estado de salud basal del enfermo.

Mención aparte merece la influencia de las complicaciones médicas en la supervivencia de estos enfermos. Los escasos estudios sobre mortalidad en la abstinencia alcohólica publicados, han señalado los siguientes factores como determinantes de fallecimiento: hipertermia, bacteriemia e infección respiratoria^{148,149}. Nuestros resultados no encontraron diferencias en relación a

la temperatura, aunque hay que tener en cuenta que este dato está recogido en las primeras 24 horas desde el diagnóstico y desconocemos su evolución posterior, ni a la presencia de bacteriemia. Tampoco se encontró relación entre la aparición de infección respiratoria o neumonía en planta de hospitalización y el riesgo de fallecer. Sin embargo, cuando la neumonía se desarrolló intraUCI, sí que se asoció significativamente al riesgo de exitus, y esto es clave en la interpretación de nuestros resultados.

Los enfermos con dependencia alcohólica se muestran especialmente vulnerables en la UCI, y la literatura es clara a este respecto. La morbimortalidad de los pacientes alcohólicos que ingresan en UCI es hasta 4 veces mayor que en no alcohólicos, y muestran una elevada incidencia de distress respiratorio y disfunción multiorgánica^{114,175,176}. También se ha relacionado la dependencia alcohólica con el riesgo de presentar sepsis y de fallecer durante un ingreso en UCI²¹⁸, así como con el riesgo de sufrir ventilación mecánica²¹⁹, circunstancia que, a su vez, incrementa de forma significativa el riesgo de desarrollar neumonía nosocomial^{177,178}.

El impacto de la UCI en enfermos con síndrome de abstinencia alcohólica ha sido menos estudiado. Recientemente se ha publicado un estudio que indica un porcentaje de ventilación mecánica en práctica clínica habitual del 47%. Los pacientes intubados presentaban una mayor incidencia de neumonía nosocomial, así como un mayor tiempo de estancia en la unidad²²⁰. En otro estudio, el síndrome de abstinencia alcohólica se asoció a una mayor duración del periodo de ventilación mecánica²¹⁹. La estancia en UCI ha sido

rara vez considerada como factor de riesgo de fallecer en estos enfermos en la literatura. Un estudio señala que la mortalidad de los pacientes ingresados en esta unidad no es diferente a la de los ingresados en planta de hospitalización. En este trabajo, el porcentaje de traslados a UCI fue bajo (6%) y no se especifica el porcentaje de delirium tremens de la serie, como tampoco el número de pacientes conectados a ventilación mecánica o las complicaciones intraUCI¹⁴⁹.

El análisis inicial de nuestros datos indica que la estancia en UCI aumenta el riesgo de fallecer. Sin embargo, una valoración más profunda de los mismos muestra que no es el mero traslado a dicha unidad el que marca la evolución de los enfermos, sino el hecho de que sean conectados a ventilación mecánica (ningún enfermo falleció de los que no precisaron intubación), como muestra claramente la gráfica de probabilidad de supervivencia, y aún más, que en esta situación, desarrollen una neumonía. Como era de esperar, la intubación orotraqueal se asoció a la aparición de neumonía intraUCI. También observamos que la intubación prolongó la estancia en UCI, así como la estancia hospitalaria global, en la línea de los estudios comentados anteriormente^{219,220}.

El traslado a UCI de un enfermo con síndrome de abstinencia alcohólica es una medida de tratamiento cuya adopción depende de varios factores, como son la aptitud y la actitud del personal sanitario al cargo del caso, la existencia de protocolos específicos de tratamiento y vigilancia de los enfermos y problemas organizativos del hospital (ej. el número de personal de enfermería

de guardia). Algo parecido ocurre con la decisión de conectar el paciente a ventilación mecánica cuando se traslada a UCI. Los resultados de nuestro estudio indican que ambas actitudes terapéuticas tienen un impacto fundamental en la supervivencia de los enfermos con deprivación alcohólica. Y lo que resulta más importante, son los únicos factores de riesgo de fallecer sobre los que se puede intervenir desde el punto de vista médico, puesto que es obvio que el resto no pueden modificarse al estar relacionados con el estado de salud y características basales del enfermo (comorbilidad, hepatopatía subyacente y delirium tremens al diagnóstico).

El porcentaje de pacientes intubados respecto al número de ingresos en UCI en nuestro estudio es elevado (70%) y probablemente mejorable, aunque ha ido disminuyendo en los últimos años. Es razonable pensar, a la luz de estos análisis, que su descenso tendría un impacto favorable en la evolución clínica y en la supervivencia de nuestros enfermos. Esta mejora exigiría, lógicamente, un cambio en los protocolos de manejo clínico del síndrome de abstinencia alcohólica. Recientemente se ha publicado un estudio que valoró el efecto de la adopción de una estrategia terapéutica de escalada de dosis progresiva y supervisada de benzodiazepinas y fenobarbital en 41 enfermos con delirium tremens ingresados en UCI, comparando estos datos con los de 54 enfermos tratados según práctica clínica habitual previo al empleo del nuevo protocolo. Se observó una reducción de la necesidad de ventilación mecánica del 47 al 22%, con una tendencia hacia la disminución del tiempo de ingreso en UCI y de la incidencia de neumonía nosocomial²²⁰. Aunque no se apreciaron diferencias en la mortalidad, posiblemente debido al escaso número de casos,

estos resultados muestran que la implementación de nuevas estrategias terapéuticas puede tener un efecto beneficioso en la evolución clínica de estos enfermos.

La capacidad predictiva del modelo final de riesgo de fallecer es aceptable (área bajo la curva 0,818), y superior al de evolución de síndrome menor a mayor de privación alcohólica. Parece pues, que estamos más cerca de predecir la probabilidad de supervivencia a un ingreso hospitalario por abstinencia alcohólica, que de conocer los factores que determinan su historia natural. Estos últimos están probablemente sujetos a una variabilidad individual cuya naturaleza está en buena medida por descubrir. El conocimiento de los primeros ayudará a disminuir la mortalidad asociada a la abstinencia alcohólica, pero será difícil conseguir que ésta se reduzca a cero, al menos en hospitales como el nuestro, dado que varios de los factores implicados no son modificables y que no es posible evitar la aparición de complicaciones graves en todos los casos. No obstante, se hace necesario el desarrollo de protocolos de vigilancia y tratamiento que minimicen estos inconvenientes y que avancen hacia la estandarización y mejora del manejo de la abstinencia alcohólica.

En resumen, es posible identificar, con una buena capacidad predictiva, a aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer tras un episodio de síndrome de abstinencia alcohólica en un hospital general. Los enfermos con comorbilidad, especialmente si son portadores de cirrosis, los casos con delirium tremens y aquellos que son trasladados a UCI y sometidos a ventilación mecánica, componen este grupo de riesgo especial. Debemos

centrar nuestros esfuerzos en mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de la privación alcohólica en estos casos, actuando especialmente sobre aquellos aspectos que pueden ser modificables, como es la indicación y necesidad de la intubación orotraqueal.

13. LIMITACIONES GENERALES DEL ESTUDIO

El presente estudio detalla las características y evolución clínica de los episodios de síndrome de abstinencia alcohólica ingresados en un hospital general durante un periodo de 16 años, así como los factores que determinan su pronóstico en este contexto. Los resultados, sin embargo, deben analizarse teniendo en cuenta cuáles son las limitaciones que se derivan del diseño del trabajo.

1. Sesgo de selección: el estudio puede no haber analizado todos los casos de síndrome de abstinencia alcohólica que precisan ingreso en el área sanitaria dependiente del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo. Existe otro centro que dispone de una Unidad de Alcoholismo dependiente de un servicio de Psiquiatría, que atiende a pacientes ambulatorios con síndrome de dependencia alcohólica y que realiza tratamientos de desintoxicación alcohólica programada. Es probable que varios de estos enfermos hayan padecido síndromes de abstinencia, en su mayor parte menores, no incorporados en este estudio, puesto que los archivos de ambos hospitales no son compartidos. No obstante, no es probable que los casos con síndrome mayor de privación provenientes de ese centro se hayan escapado del análisis, puesto que no tiene capacidad para atender pacientes graves, los cuales son trasladados habitualmente al Complejo Hospitalario Xeral-Calde.

Existen, por otra parte, varios centros privados en el área sanitaria de Lugo, ninguno de ellos especializados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el alcoholismo, que es posible hayan atendido a algún

enfermo con síndrome de abstinencia alcohólica. No obstante, estos hospitales no tienen infraestructura para atender pacientes graves, los cuales, al igual que en el caso anterior, son trasladados a nuestro centro, debido a la existencia de contratos de colaboración entre centros públicos y privados. Por todo ello, consideramos que el estudio acoge a la práctica totalidad de los casos graves de síndrome de abstinencia alcohólica acaecidos en el área sanitaria de Lugo durante el periodo de estudio.

A pesar del análisis pormenorizado del archivo general del hospital y de los diferentes servicios médicos y quirúrgicos, es posible que no se hayan recogido todos los ingresos por síndrome de abstinencia alcohólica en el Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Los diagnósticos principales y secundarios de los ingresos del hospital están codificados por el archivo general del centro desde el año 1995, por lo que el acceso a la información anterior a esa fecha puede estar sesgado porque depende exclusivamente del análisis de los archivos de altas de los diferentes servicios. Por otro lado, el diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica no siempre se especifica en el informe de alta cuando es un diagnóstico secundario, es decir, cuando aparece con posterioridad a la admisión hospitalaria complicando la enfermedad de ingreso. Esto es especialmente frecuente en los informes de alta de servicios quirúrgicos, por lo que es probable que el número de casos en este contexto haya sido infraestimado, especialmente en los casos menos graves y complicados.

2. El carácter retrospectivo del estudio puede limitar la calidad de recogida de los datos. Para paliar en lo posible este sesgo, la selección de casos se ajustó estrictamente a las definiciones de abstinencia alcohólica del manual DSM IV-TR, y sólo se consideraron para el análisis aquellos registros específicamente reseñados en la historia clínica, desechando ausentes y dudosos, por lo que en varios apartados los resultados están calculados no sobre el número total de casos, sino sobre el de casos con datos disponibles. A pesar de esto, algunos registros clínicos son difíciles de evaluar, como por ejemplo la cantidad de alcohol ingerida por los enfermos (recuerdo inexacto en muchas ocasiones del enfermo y de su familiar) o la existencia de alucinaciones auditivas (pocas veces especificadas en detrimento del concepto de delirium tremens). En el mismo sentido, la interpretación de resultados debe ser especialmente cautelosa en lo referente a intervalos temporales de duración de síntomas con anterioridad al ingreso.

A pesar de que, lógicamente, las historias clínicas no están diseñadas para ello, sí es posible calcular los intervalos temporales intrahospitalarios relativos a la evolución clínica con fiabilidad, debido a que las notas administrativas, de enfermería y médicas, se realizan con señalización horaria, así como las determinaciones analíticas u otras circunstancias, como el traslado a otras unidades, lo que confiere un elevado grado de seguridad a los datos extraídos de las historias.

3. La longitud temporal del estudio (16 años), puede condicionar los resultados, en el sentido de que la atención clínica al síndrome de abstinencia

alcohólica puede haberse modificado mucho durante este tiempo. Sin embargo, más allá de las mejoras que se han implementado en la atención de enfermos críticos durante este tiempo, el tipo de tratamiento (basado en la administración de clometiazol) y las condiciones de atención en planta de hospitalización (número de personal facultativo y sanitario de guardia) se han mantenido sin cambios importantes durante el periodo de estudio.

CONCLUSIONES

1. El enfermo característico con síndrome de abstinencia alcohólica es un varón de mediana edad, bebedor importante, con poca comorbilidad crónica, que ingresa preferentemente por manifestaciones relacionadas con la abstinencia. Presenta un riesgo elevado de desarrollar delirium tremens y de ingresar en la UCI.
2. Las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica siguen una pauta evolutiva reconocible, también en cuanto a su duración y a la aparición de complicaciones. Además, se observa una tendencia a la concentración de ingresos de Junio a Agosto.
3. No existen diferencias en cuanto a la evolución clínica, complicaciones ni pronóstico del síndrome de abstinencia alcohólica en relación al sexo.
4. No existen alteraciones analíticas características del síndrome de abstinencia alcohólica.
5. Los enfermos que desarrollan un síndrome de abstinencia alcohólica como complicación de un ingreso hospitalario por otro motivo, presentan una mayor duración de síntomas relacionados con la privación y un riesgo más elevado de traslado a UCI, aparición de complicaciones y fallecimiento.
6. La repetición de ingresos hospitalarios por síndrome de abstinencia alcohólica no determina un aumento progresivo de su gravedad en episodios sucesivos.
7. Los factores independientes asociados a la evolución hacia delirium tremens son: la presencia de convulsiones, la temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y la

tensión arterial sistólica >150 mmHg. La capacidad predictiva de este modelo es baja

8. Los factores independientes asociados al ingreso en UCI son: crisis comiciales, comorbilidad aguda intercurrente, presencia de delirium tremens al diagnóstico y el haber presentado un ingreso previo en UCI por abstinencia. La estancia en UCI se asocia a los casos de delirium tremens más graves y concentra la mayor parte de las complicaciones relacionadas con la abstinencia.
9. La utilización de alcohol etílico por vía oral en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, no se asocia a una disminución del riesgo de evolución a delirium tremens ni de fallecimiento.
10. Los factores independientes asociados a muerte tras un episodio de síndrome de abstinencia alcohólica son: la comorbilidad hepática o de otro tipo, el delirium tremens y la ventilación mecánica. La capacidad predictiva de este modelo es buena. La causa más frecuente de muerte es de origen infeccioso, seguida por la descompensación de una cirrosis subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porcentaje de bebedores excesivos, según comunidad autónoma y sexo. Población de 16 y más años. España 2001-2003. Disponible en:
<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/indicadoresSalud.html> (consultada 4 de Septiembre de 2007)
2. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Secretaría General. Plan de salud de Galicia 2002-2005. Consumo de drogas y drogodependencia.
3. Yañez JL, Del Río MC, Álvarez FJ. Alcohol related mortality in Spain. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 253-255.
4. John U, Rumpf HR, Hapke U. Estimating prevalence of alcohol abuse and dependence in one general hospital: an approach to reduce sample selection bias. *Alcohol* 1999; 34: 786-794.
5. Wallerstedt S, Denison H, Sandstrom J, Westin J. The prevalence of alcoholism and its relation to cause of hospitalization and long-term mortality in male somatic inpatients. *J Intern Med* 1995; 237: 339-344.
6. Pedro-Botet Montoya J, Grau Junyent JM, Casademont Pou J, Estruch R, Fernández Solá J, Urbano Ispizua A, Mont L, Urbano-Márquez A. Prevalencia del alcoholismo crónico y patología asociada al mismo en los enfermos ingresados en el departamento de Medicina Interna de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 101-103.
7. Cirera Costa E, Vilalta Franch J, Palomero Mercado E. Alcoholismo en el hospital general: estudio epidemiológico. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 96-98.
8. World Health Organization. Problems related to alcohol consumption. Technical reports, Series nº 650. Ginebra 1980.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ªed. revised. Washington DC, 2000.
10. Isbell H, Fraser HF, Wikler A, Belleville RE, Eisenman AJ. An experimental study of the etiology of "rum fits" and delirium tremens. *Q J Stud Alcohol* 1955; 16: 1-33.
11. Lerner WD, Fallon H. The alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 951-952.
12. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997; 349: 1897-1900.
13. Turner RC, Lichstein PR, Peden JG Jr, Busher JT, Waivers LE. Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation and treatment. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 432-434.
14. Saitz R. Introduction to alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World*. 1998; 22: 5-12.
15. Victor M, Adams R. The effect of alcohol on the nervous system. *Res Pub Assoc Res Nerv & Mental Dis* 1953; 32: 526-573.
16. Buck KJ. Molecular genetic analysis of the role of GABAergic systems in the behavioral and cellular actions of alcohol. *Behav Genet* 1996; 26: 313-323.
17. Adinoff B. The alcohol withdrawal syndrome: neurobiology of treatment and toxicity. *Am J Addict* 1994; 3: 277-288.

18. Glue P, Nutt DJ. Overexcitement and disinhibition: dynamic neurotransmitter interactions in alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 491-499.
19. Crews FT, Morrow AL, Criswell H, Breese G. Effects of alcohol on ion channels. *Int Rev Neurobiol.* 1996; 39: 283-367.
20. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 332-340.
21. Little HJ. The role of neuronal calcium channels in dependence on alcohol and other sedatives/hypnotics. *Pharmacol Ther* 1991; 50: 347-365.
22. Heinz A, Schmidt K, Baum SS, Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 471-474.
23. Balldin JL, Berggren UC, Lindstedt G. Neuroendocrine evidence for reduced dopamine receptor sensitivity in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 71-74
24. Linnoila M, Metford I, Nutt D, Adinoff B. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Med Intern* 1987; 107: 875-889.
25. Enoch MA, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr Pschyatry Rep* 2001; 3: 144-151.
26. Schmidt LG, Sander T. The genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 135-139.
27. Crabbe JC. Alcohol and genetics: new models. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2002; 114: 969-974.
28. Johnson EO, van den Bree M, Gupman AE, Pickens RW. Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1421-1429.
29. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321: 442-454.
30. Salum I. Delirium tremens and certain other acute sequels of alcohol abuse. *Acta Pschyatr Scand* 1972; 235 (suppl): 15-144.
31. Foy A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. *Q J Med* 1997; 90: 253-261.
32. Farfan Sedano A, Gómez Antunez M, Martínez Cilleros C, Cuenca Carvajal C, Girones Pérez JM, García Castaño J. Síndrome de abstinencia alcohólica: manifestaciones clínicas, analíticas y tratamiento. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 604-606.
33. Ng SK, Hauser WA, Brust JC, Susser M. Alcohol consumption and alcohol withdrawal in new onset-seizures. *N Engl J Med* 1988; 319: 666-673.
34. Pieninkeroinen IP, Telakivi TM, Hillbom ME. Outcome in subjects with alcohol-provoked seizures. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 955-959.
35. Victor M, Brausch C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia* 1967; 8: 1-20.

36. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27-34.
37. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care* 2002; 6: 137-142.
38. Feussner JR, Linfors EW, Blessing CL, Starmer CF. Computed tomography brain scanning in alcohol withdrawal seizures: value of neurologic examination. *Ann Intern Med* 1981; 94: 521-522.
39. Earnest MP, Feldman H, Marx JA, Harris JA, Bilech M, Sullivan LP. Intracranial lesions shown by CT scan in 259 cases of first alcohol-related seizures. *Neurology* 1988; 38: 1561-1565.
40. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short term treatment of alcohol withdrawal seizures. *Am J Med* 1989; 87: 645-648.
41. Stockwell T, Sitharthan T, McGrath D, Lang E. The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples. *Addiction* 1994; 89: 167-174.
42. Whitfield CL, Thompson G, Lamb A, Spencer V, Pfeifer M, Browning-Ferrando M. Detoxification of 1024 alcoholic patients without psychoactive drugs. *JAMA* 1978; 239: 1409-1410.
43. Shaw GK, Waller S, Latham CJ, Dunn G, Thomson AD. The detoxification experience of alcoholic in-patients and predictors of outcome. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 291-303.
44. Benzer DG. Quantification of the alcohol withdrawal syndrome in 487 alcoholic patients. *J Subst Abuse Treat* 1990; 7: 117-123.
45. Schuckit MA, Tipp YE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction* 1995; 90: 1335-1347.
46. Wetterling T, Driessen M, Kanitz RD, Junghanns K. The severity of alcohol withdrawal is not age dependent. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 75-78.
47. Palmstierna T. A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 820-823.
48. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 410-414.
49. Conigrave K, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003; 98: 31-43.
50. Conigrave K, Degenhardt L, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B. CDT, GGT and AST as markers of alcohol abuse: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 332-339.
51. Sillanaukee P, Aalto M, Seppa K. Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 892-896.

52. Mowe M, Bohmer T. Increased levels of alcohol markers (GGT, MCV, AST, ALT) in older patients are not related to high alcohol intake. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1136-1137.
53. Bernardt MW, Mumford J, Taylor C. Comparison between questionnaire and laboratory test in the detection of excessive drinking and alcoholism. *Lancet* 1982; 1: 325-328.
54. Chick J, Kreitman N, Plant M. Mean cell volume and gamma-glutamyltranspeptidase as markers of drinking in working men. *Lancet* 1981; 1: 1249-1250.
55. Baxter S, Fink R, Leader AR. Laboratory tests for excessive alcohol consumption evaluated in general practice. *Br J Alcohol Alcoholism* 1985; 15: 164-166.
56. Avivar Falcón I, Rubio Rubio JM, Leal Luna A, González Vilches J, Del Trigo Espinosa MA. Utilidad de la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) para la valoración del abuso y la abstinencia en el alcoholismo crónico. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 572-575.
57. Rubio C, Gil V, Aparicio JM, Belda J, Pascual R, Merino J. Eficacia diagnóstica de los marcadores biológicos de consumo alcohólico en la detección de bebedores escesivos. *An Med Interna (Madrid)* 1996; 13: 274-278.
58. Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995; 22: 164-167.
59. Monteiro MG, Masur J. Monitoring alcoholism treatment: the appropriateness of choice between gamma GT or MCV evaluation after a short term of abstinence. *Alcohol* 1986; 3: 223-226.
60. Rossman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Utility of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of relapse in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 611-616.
61. González Reimers CE, Plasencia García V, Santolaria Fernández JA, Jorge Hernández JA, Batista López N, Pestana Pestana M, Hernández Nieto L. Alteración de parámetros biológicos en pacientes alcohólicos con y sin síndrome de abstinencia. *Rev Clin Esp* 1983; 171: 241-244.
62. Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1100-1102.
63. Hemmingsen R, Kramp P, Dissing J. Delirium tremens: some clinico-chemical features. A study of alanine-aminotransferase, alkaline phosphatase, prothrombin and enolase. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 503-510.
64. Latvala J, Parkkila S, Niemela O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 619-24.
65. Wadstein J, Skude G. Does hypokalaemia precede delirium tremens? *Lancet*. 1978; 2: 549-50.
66. Nardoni A, Copetti R, Baldissera S, Busettini G, Cella R, Nador G. Hypokalaemia during delirium tremens. Pathogenesis and clinical significance. *Minerva Med.* 1982; 73: 3059-3062.

67. Tonesen E. Delirium tremens and hypokaliemia. *Lancet* 1982; 2: 97.
68. Martin C, González Buitrago JM, Laso FJ. Regulación adrenérgica de la homeostasis del potasio. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 424-427.
69. Kaysen G, Noth RH. The effects of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med Clin North Am.* 1984; 68: 221-246.
70. Linkola J, Fyhrquist F, Ylikahri R. Renin, aldosterone and cortisol during ethanol intoxication and hangover. *Acta Physiol Scand* 1979; 106: 75-82.
71. Jermain DM, Crismon ML, Nisbet RB. Controversies over the use of magnesium sulfate in delirium tremens. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 650-652.
72. Feuerlein W, Reiser E. Parameters affecting the course and results of delirium tremens treatment. *Acta Pschyatr Scand* 1986; 73 (suppl. 329): 120-123.
73. Wojnar M, Wasilewski D, Matsumoto H, Cedro A. Differences in the course of alcohol withdrawal in women and men: a polish sample. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1351-1355.
74. Gippini Pérez A, Rodríguez López I, Torre Carballada A, Tomé y Martínez de Rituerto S, Barrio Gómez E. Síndrome de abstinencia alcohólica en un departamento de Medicina Interna de un hospital general: epidemiología y costes. *An Med Interna (Madrid)* 1990; 7: 171-173.
75. Gavalier JS. Sex related differences in morbidity in ethanol induced liver disease: artifactual or real? *Alcoholism* 1982; 6: 186-196.
76. Frezza M, DiPadova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-99.
77. Hurt RD, Finlayson RE, Morse RM, Davis LJ. Alcoholism in elderly persons: medical aspects and prognosis of 216 inpatients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 753-760.
78. Adams WL, Yuan Z, Barboriak JJ, Rimm AA. Alcohol-related hospitalizations of elderly people. *JAMA* 1993; 270: 1222-1225.
79. Liskow BI, Rinck C, Campbell J, DeSouza C. Alcohol withdrawal in the elderly. *J Stud Alcohol* 1989; 50: 414-421.
80. Brower KJ, Mudd S, Blow FC, Young JP, Hill EM. Severity and treatment of alcohol withdrawal in elderly versus younger patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 196-201.
81. Kraemer KL, Mayo-Smith F, Calkins DR. Impact of age on the severity, course and complications of alcohol withdrawal. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2234-2241.
82. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 204-212.
83. Closer MH. Benzodiazepines and the elderly: a review of potential problems. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8: 35-41.

84. Pristach CA, Smith C, Whitney RB. Alcohol withdrawal syndromes, prediction from medical and drinking histories. *Drug Alcohol Depend* 1983; 16: 955-959.
85. Vinson DC, Menezes M. Admission alcohol level: a predictor of the course of alcohol withdrawal. *J Fam Pract* 1991; 33: 161-167.
86. Becker HC, Hale RL. Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal kindling. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 94-98.
87. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 1-14.
88. Essardas Daryanani H, Santolaria FJ, Gonzalez Reimers E, Jorge JA, Batista López N, Martin Hernandez F, Martinez Riera A, Rodríguez Rodríguez E. Alcoholic withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 323-328.
89. Lechtenberg R, Worner TM. Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch Neurol* 1990; 47: 535-538.
90. Wojnar M, Bizon Z, Wasilewski D. Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 204-208.
91. 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; 23: 209-213.
92. Goddard GV, Mc Intyre DC, Leetch CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295-330.
93. Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *J Subst Abuse* 2002; 23: 83-94.
94. Beevers DG, Bannan LT, Saunders JB, Paton A, Walters JR. Alcohol and hypertension. *Contrib Nephrol* 1982; 30: 92-97.
95. Saunders JB, Beevers DG, Paton A. Alcohol-induced hypertension. *Lancet* 1981; 2: 653-656.
96. Abraham E, Shoemaker WC, McCartney SF. Cardiorespiratory patterns in severe delirium tremens. *Arch intern Med* 1985; 145: 1057-1059.
97. Viamontes JA, Schwerdtfeger T. Hypertension and alcoholism. *Curr Alcohol* 1981; 8: 155-158.
98. Beckman H, Frank RR, Robertson RS, Brady KA, Coin EJ. Evaluation of blood pressure during early alcohol withdrawal. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 32-35.
99. Morton WA, Laird LK, Crane DF, Partovi N, Frye LH. A prediction model for identifying alcohol withdrawal seizures. *Am J Drug Abuse* 1994; 20: 75-86.
100. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease: VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-216.

101. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417-441.
102. Feuerlein W. Neuropsychiatric disorders of alcoholism. *Nutr Metabol* 1977; 21: 163-174
103. Nielsen J. Delirium tremens in Copenhagen. *Acta Psychiatr Scand* 1965; 187 (Suppl): 1-92.
104. Vinson DC, Menezes M. Admission alcohol level: a predictor of the course of alcohol withdrawal. *J Family Prac* 1991; 33: 161-167.
105. Shaw JM, Kolesar GS, Sellers EM, Kaplan HL. Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I: assessment and effectiveness of supportive care. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 382-387.
106. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In Feldman M, Fiedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis and management.* 7th ed. Vol II: 1227-1239.
107. Hemmingsen R, Kramp P. Haematological changes and state of hydration during delirium tremens and related clinical states. *Acta Pschyatr Scand* 1980; 62: 511-518.
108. Thomson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1975; 82: 175-180.
109. Milne S, Gayford JJ, Wylie AS. Physical morbidity in patients admitted for detoxification from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1991; 26: 495-498.
110. Foy A, March S, Drinkwater V. Use of an objective scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 360-364.
111. Moore RD, Bone LR, Geller G, Mamon JA, Stokes EJ, Levine DM. Prevalence, detection and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989; 261: 403-407.
112. 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.
113. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G, Runkel N, Neumann T, Muller C, Rommelspacher H, Spetch M, hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 647-648.
114. Spies CD, Neiner B, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Rieger A, Sanft C, Spetch M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996; 22: 286-293.
115. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 519-523.

116. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999; 88: 946-954.
117. Maxson PM, Karen L, Schultz BA, Berge KH, Lange CM, Schroeder DR, Rummans TA, Probable alcohol abuse or dependence: a risk factor for intensive-care readmission in patients undergoing elective vascular and thoracic surgical procedures. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 448-453.
118. Lukan JK, Reed DN, Looney SW, Spain DA, Blondell RD. Risk factors for delirium tremens in trauma patients. *J Trauma* 2002; 53: 901-906.
119. Mayo-Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278: 144-151.
120. Hollbrook A, Crowther R, Lotter A, Gheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal.. *CMAJ* 1999; 160:649-655.
121. Williams D, Mc Bride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 103-115.
122. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20; (3): CD005063.
123. 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.
124. Hoey L, Nehum A, Vance Bryan K. A prospective evaluation of benzodiazepine guidelines in the management of patients hospitalized for alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 579-585.
125. 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.
126. Glatt MM, George HR, Frisch EP. Evaluation of chlormethiazole in the treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Pschyatr Scand Suppl* 1966; 192: 121-137.
127. Pålsson 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 pschyatric clinics, 1975-1980. *Acta Pschyatr Scand Suppl* 1986; 329: 140-145.
128. Schied HW, Kimmerle K; Braunschweiger M. A retrospective comparison of delirium tremens cases before and after the availability of chlormethiazole. *Acta Pschyatr Scand Suppl* 1986; 329: 157-161.
129. Lapierre YD, Bulmer DR, Oyewumi ML, Mauguin ML, Knott VJ. Comparison of chlormethiazole and chlordiacepoxide in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 1983; 10: 127-130.

130. Mc Crath SD. A controlled trial of chlormethiazole and chlordiacepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *BR J Addict Alcohol Other Drugs* 1975; 70 Suppl 1: 81-90.
131. Saitz R, O'Malley S. Pharmacotherapies for alcohol abuse: Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997; 81: 881-907.
132. Kraus ML, Gotlieb LD, Horwitz RI, Anscher M. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 1985; 313: 905-908.
133. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. 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.
134. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1324-1329.
135. Nimmerichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind trial of gamma-hydroxybutyrate and chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 67-73.
136. Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abus* 2003; 24: 1129-132.
137. Addolorato G, Leggio L, Abenavolli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med* 2006; 119: 13-8.
138. Gower W, Kersten H. Prevention of alcohol withdrawal symptoms in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 382-384.
139. Hansbrough J, Zapata-Sirvent R, Carroll W, Dominic WJ, Wang XW, Wakimoto A. Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in alcoholic burn patients. *Am J Surg* 1984; 148: 266-269.
140. Craft P, Foil M, Cunningham P, Parselas PC, Long-Snyder BM, Collier MS. Intravenous ethanol for alcohol detoxification in trauma patients. *South Med J* 1994; 87: 47-54.
141. Golbert TM, Sanz C, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *JAMA* 1967; 201: 113-120.
142. DiPaula B, Tommasello A, Solounias B, McDuff D. An evaluation of intravenous ethanol in hospitalized patients. *J Subst Abuse Treat* 1998; 15: 437-442.
143. Smoger SH, Looney SW, Blondell RD, Wieland LS, Sexton L, Rhodes SB, Swift RM. Hospital use of ethanol survey: preliminary results. *J Addict Dis* 2002; 21: 65-73.
144. Hodges B, Mazur JE. Intravenous ethanol for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1578-1585.
145. Rosenbaum M, McCarty T. Alcohol prescription in the prevention and treatment of delirium tremens: historic and current practice. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24: 257-259.

146. Dissanaïke S, Halldorsson A, Frezza EE, Griswold J. An ethanol protocol to prevent alcohol withdrawal syndrome. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 186-191.
147. Boston LN. Alcohol withdrawal. *Lancet* 1908; 1: 18-19.
148. Tavel ME, Davidson W, Batterton D. A critical analysis of mortality associated with delirium tremens: review of 39 fatalities in a 9-year period. *Am J Med Sci* 1961; 242: 18-29.
149. Puerta Louro R, Otero Anton E, Lorenzo Zuñiga V. Epidemiología del síndrome de abstinencia alcohólica: mortalidad y factores de mal pronóstico. *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23: 307-309.
150. Gruner J, Voight W. Morbidity rate in delirium tremens. *Pschyatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1984; 36: 331-339.
151. Horstmann E, Conrad E, Daweke H. Severe course of delirium tremens. Results of treatment and late prognosis. *Med Klin (Munich)* 1989; 84: 569-573.
152. Cushman P. Delirium tremens. Update on an old disorder. *Postgraduate Medicine* 1987; 82: 117-122.
153. Friedhoff AJ, Zitrin A. A comparison of the effects of paraldehyde and chlorpromazine in delirium tremens. *N Y State J Med* 1959: 1063-1106.
154. Thomas DW, Freedman DX. Treatment of the alcohol withdrawal syndrome: comparison of promazine and paraldehyde. *JAMA* 1964; 188: 244-246.
155. Chambers JF, Schultz JD. Double-blind study of three drugs in the treatment of acute alcoholic states. *Q J Stud Alcohol* 1965; 26: 10-18.
156. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *JAMA* 1967; 201: 113-116.
157. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens: a comparative evaluation of four drugs. *Q J Stud Alcohol* 1972; 33: 1065-1072.
158. Brown JH, Moggey DE, Shane FH. Delirium tremens: a comparison of intravenous treatment with diazepam and chlordiazepoxide. *Scot Med J* 1972; 17: 9-12.
159. 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.
160. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitol treatment. *Acta Pschyatr Scand* 1978; 58: 174-190.
161. Kajander OA, Kupari M, Laippala P. Coronary artery disease modifies left ventricular remodelling due to heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 246-252.
162. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Solá J, Nicolás JM, Pará JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-154.

163. Kelbaek H, Nielsen BM, Eriksen J, Rabol A, Christensen NJ, Lund JO, Bonevie O, Munck O, Godtfredsen J. Left ventricular performance in alcoholic patients without chronic liver disease. *Br Heart J* 1987; 58: 352-357.
164. Tonnesen H, Petersen KR, Hojgaard L, Stockholm KH, Nielsen HJ, Knigge U, Kehlet H. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol missusers. *Lancet* 1992; 340: 334-337.
165. Fernández-Solá J, Nicolás JM, Pare JC, Sacanella E, Fatjo F, Cofan M, Estruch R. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1830-1835.
166. Richardson PJ, Wodak AD, Atkinson L, Saunders JB, Jewitt DE. Relation between alcohol intake, myocardial enzyme activity, and myocardial function in dilated cardiomyopathy. Evidence for the concept of alcohol induced heart muscle disease. *Br Heart J* 1986; 56: 165-170.
167. Fernández-Solá J, Estruch R, Nicolás JM, Pare JC, Sacanella E, Antunez E, Urbano-Marquez A. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997; 80: 481-485.
168. Pochmalicki G, Genest M, Jibril H. Late ventricular potentials and heavy drinking. *Heart* 1997; 78: 163-165.
169. Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Reagan TJ. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-562.
170. Hemery Y, Broustet H, Guiraudet O, Schiano P, Godreuil C, Plotton C, Ollivier JP. Alcohol and rhythm disorders. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2000; 49: 473-479.
171. Nardoni A, Marchetti E, Di Piazza V, Rossi G, Treleani M. Disorders of cardiac rhythm in the alcohol abstinence syndrome. Holter monitoring. *Minerva Cardioangiol* 1987; 35: 19-24.
172. Fisher J, Abrams J. Life-threatening ventricular tachyarrhythmias in delirium tremens. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1238-1241.
173. Danenberg HD, Nahir M, Hasin Y. Acute myocardial infarction due to delirium tremens. *Cardiology* 1999; 92: 144.
174. Denison H, Jern S, Jagenburg R, Wendestam C, Wallerstedt S. ST-segment changes and catecholamine-related myocardial enzyme release during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 185-194.
175. Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31: 207 (Supl. 4): 207-212.
176. Jenkinson SG, Light RW, George RB, Burford JG. Hypoxemia and pulmonary dysfunction associated with delirium tremens. *J Stud Alcohol* 1983; 44: 57-67.
177. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-324.

178. Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1981; 70: 681-685.
179. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405-1412.
180. Fernandes CM. Review: sedative-hypnotic agents reduce mortality and duration of delirium in the alcohol withdrawal syndrome. *ACP J Club* 2005; 142: 4.
181. Montero Perez-Barquero M, Vega Reyes JA, De la Fuente Dader B, Sanchez Guijo P. Factores pronóstico de supervivencia en el alcoholismo crónico en un estudio de seguimiento a 10 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 281-284.
182. Zureik M, Ducimetiere P. High alcohol-related premature mortality in France: concordant estimates from a prospective cohort study and national mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 428-433.
183. Feuerlein W, Kufner H, Flohrschütz T. Mortality in alcoholic patients given inpatient treatment. *Addiction* 1994; 89: 841-849.
184. Pugh RNH, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
185. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417-441.
186. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy for alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-199.
187. Abaira, V and Zaplana, J. PRESTA: Un paquete de procesamientos estadísticos. 101. 1984. Gijón, Resúmenes de la Conferencia Iberoamericana de Bioingeniería
188. Wyatt J, Altman D. Comentario: Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten?. *BMJ* 1995; 311: 1539-1541.
189. Epi Info. (5.00). Centers for Disease Control. 1990. Atlanta.
190. SPSS 13.0 for Windows. Standard version. SPSS Inc. 2004 .
191. EGRET for Windows 2.01. Cytel Software Corporation. 1999.
192. Pfefferbaum A, Rosonbloom M, Crusan K, Jernigan TL. Brain CT changes in alcoholics: effects of age and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 81-87.
193. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med* 2006; 31: 157-163.
194. Wodak AD, Saunders JB, Ewusi-Mensah I, Davis M, Williams R. Severity of alcohol dependence in patients with alcoholic liver disease. *Br J Med* 1983; 287: 1420-1422.
195. Barrio E, Tomé S, Rodríguez I, Gude F, Sánchez-Leira J, Pérez-Becerra E, González-Quintela A. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 131-136.
196. Mezzisch AC, Arria AM, Tarter RE, Moss H, Van Thiel DH. Pscyatric comorbidity in alcoholism: importance of ascertainment source. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 893-898.

- 197.Saunders JB, Wodak AD, Williams R. Past experience of advice and treatment for drinking problems of patients with alcoholic liver disease. *Br J Addict* 1985; 80: 51-56.
- 198.Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-1357.
- 199.Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweiger V, Gloor S, Yersin B. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1117-1121.
- 200.Weaver MF, Hoffman HJ, Johnson RE, Mauck K. Alcohol withdrawal pharmacotherapy for inpatients with medical comorbidity. *J Addict Dis* 2006; 25: 17-24.
- 201.Jaeger TM, Lohr RH, Pankrazt VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 695-701.
- 202.Monras M, Ortega L, Mondon S, Balcells M, Gual A. Enfermedades relacionadas con el consume de alcohol: seguimiento a los 2 años de hospitalización. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 521-526.
- 203.Smothers BA, Yahr HT, Ruhl CE. Detection of alcohol use disorders in general hospital admissions in the Unites States. *Arch Intern Med* 2004; 164: 749-756.
- 204.Laso FJ, Pastor I. Alcoholismo: asignatura pendiente. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 538-539.
- 205.Mayo-Smith MF, Bernard D. Late-onset seizures in alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 656-659.
- 206.Victor M. The alcohol withdrawal syndrome. *Postgrad Med* 1970; 47: 68-72.
- 207.Rodríguez-Artalejo F, de Andrés Manzano B, Banegas Banegas JR, Guayar-Castillón P, Villar Álvarez F, del Rey Calero J. La disminución del consumo moderado de alcohol se ha asociado a un descenso de los bebedores excesivos en España en el periodo 1987-1993. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 371-373.
- 208.Puerta Louro R. Frecuencia e impacto del síndrome de abstinencia alcohólica en la comunidad gallega. Libro de resúmenes XXIV Congreso de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. Junio 2007.
- 209.Blume SB. Women and alcohol A review. *JAMA* 1986; 256: 1467-1470.
- 210.Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029.
- 211.Hillbom ME, Ocurrence of cerebral sreizures provoked by alcohol abuse. *Epilepsia* 1980; 21: 459-466.
- 212.Lechtenberg R, Worner TM. Relative kindling effect of detoxification and nondetoxification admissions in alcoholics.. *Alcohol Alcohol* 1991; 26:221-225.
- 213.Lechtenberg R, Worner TM. Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 90-94.

214. Ballas M, Zoneraich S, Yunis M, Zoneraich O, Rosner F. Noninvasive cardiac evaluation in chronic alcoholic patients with alcohol withdrawal syndrome. *Chest* 1982; 82: 148-153.
215. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 223-227.
216. Otero-Antón E, Gonzalez-Quintela A, Saborido J, Torre JA, Virgos A, Barrio E. Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiol* 1997; 52: 285-294.
217. Bar KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Groteluschen M, Voss A, Yeragani VK. Increased QT interval index in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 2007; 89: 259-266.
218. O'Brien JM, Lu B, Ali NA, Martin GS, Aberegg SK, Marsh CB, Lemeshow S, Douglas IS. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 345-350.
219. De Wit M, Best AM, Gennings C, Burnham EL, Moss M. Alcohol use disorders increase the risk for mechanical ventilation in medical patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1224-1230.
220. Gold JA, Rimal B, Nolan A, Nelson LS. 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.