



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud
School of Health Sciences
Área Académica de Medicina
Department of Medicine



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

**EFFECTIVIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE
DOSIFICACIÓN DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE
SUPRESIÓN ETÍLICA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

P R O Y E C T O T E R M I N A L

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

OMAR NERI ALVAREZ

ASESORES DE TESIS:

DR. LOPEZ CONTRERAS LUILLI – ASESOR UNIVERSITARIO

**M.C. ESP. VICTOR MANUEL GALVÁN RODRÍGUEZ - ASESOR
UNIVERSITARIO**

**M.C. ESP. JOSÉ BERNARDINO GRÉS VÁZQUEZ- ASESOR
HOSPITALARIOS**



San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 27 de abril de 2018.

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

“EFECTIVIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE SUPRESIÓN ETÍLICA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

OMAR NERI ALVAREZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ABRIL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M. C. ESP. DULCE CAROLINA GONZALEZ CARRERA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. EN C. LUILLI ANTONIO LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR UNIVERSITARIO

M.C. ESP. VICTOR MANUEL GALVAN RODRIGUEZ
ASESOR UNIVERSITARIO



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE LA SECRETARIA DE SALUD

M.C. ESP. SERGIO LOPEZ DE NAVA Y VILLASANA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN JOSE REYES VALERIO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE DE MEDICINA DE URGENCIAS

DR. JOSE BERNARDINO GRES VAZQUEZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
ASESOR DE TESIS





Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



OFICIO No.EI/ 036

Pachuca., Hgo. 13 de febrero del 2018

M.C. OMAR NERI ALVAREZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTE

En atención para que los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca evaluaran las enmiendas el Protocolo de Investigación titulado: EFECTIVIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE SUPRESIÓN ETÍLICA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA me permito comunicarle que cumple con las enmiendas solicitadas por lo que **se autoriza su ejecución** y queda registrado con el **No. 2018/018** del libro correspondiente.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SMJ



Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



OFICIO No. EI /089

Pachuca., Hgo. 10 de abril del 2018

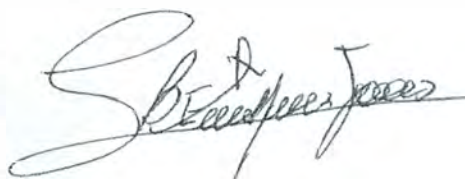
M.C. OMAR NERI ALVAREZ
EX RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS
PRESENTE

Después de haber analizado su solicitud de enmienda para su protocolo titulado “Efectividad de diferentes esquemas de dosificación de diazepam en el tratamiento de supresión etílica en el área de urgencias del Hospital General de Pachuca”, la presidente del Comité de Investigación y el Presidente del Comité de Ética en Investigación aceptan la enmienda solicitada.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente


DRA. MARIA ALMA OLVERA VILLA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN



DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
ETICA EN INVESTIGACIÓN



Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

UAEH
BIBLIOTECA



Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



OFICIO No.EI/ 090

Pachuca., Hgo, 16 de abril del 2018

M.C. OMAR NERI ALVAREZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio: EFECTIVIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE SUPRESIÓN ETÍLICA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA” y cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en la Dirección de Enseñanza e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



Dr. Juan José Reyes Valerio. Profesor Titular de la Especialidad de Medicina de Urgencias.
Dr. José Bernardino Gres Vázquez. Especialista en Medicina de Urgencias y Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, que siempre estuvo desde que era pequeño alentándome, y enseñándome que no rendirse es el camino para triunfar.

A mis hermanas, que cuando notaban que flaqueaba me ayudaban a mantenerme de pie.

A mi amigo Sergio Moreno García, que nos apoyamos durante la especialidad para no flaquear hombro con hombro.

A mis maestros, en especial al Doctor Grés Vázquez, no llegaría tan lejos si no me hubiera evitado torcer con la guía que puso en mi camino tantas veces.

A mis amigos que creyeron en mi tantas veces y me dieron aliento para continuar.

A mis residentes de mayor jerarquía mientras me encontraba en etapa de formación, que me enseñaron a forjar carácter, que me permitieron adquirir conocimientos, que me enseñaron que cuando uno siente que no puede más, puede mucho más.

A la Dra. Astrid Cervantes García, quien fue mi primer maestro en esta hermosa especialidad llamada medicina de Urgencias, quien me enseñó lo importante que es leer y estar actualizado por y para el paciente, no me hubiera forjado este carácter sin usted.

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
I. Marco Teórico.....	3
II. Antecedentes.....	6
III. Justificación.....	10
IV. Planteamiento del problema.....	11
IV.1 Pregunta de investigación.....	11
IV.2 Objetivos.....	12
IV.3 Hipótesis.....	12
V. Material y métodos.....	12
V. 1 Diseño de Investigación.....	12
V. 2 Análisis estadístico de la Información.....	12
V. 3 Ubicación Espacio-temporal.....	12
V. 4 Selección de la población.....	13
V. 4.1 Criterios de Inclusión.....	13
V. 4.2 Criterios de Exclusión.....	13
V. 4.3 Criterios de Eliminación.....	13
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo.....	13
V. 5.1 Tamaño de la muestra.....	14
V. 5.2 Muestreo.....	14
VI. Aspectos éticos.....	15
VII. Recursos humanos, físicos y financieros.....	15
VIII. Resultados.....	16
IX. Discusión.....	29
X. Conclusiones.....	30
Xi. Recomendaciones.....	30
XII. Anexos.....	31
XIII. Bibliografía.....	35

RESUMEN

El síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) es un problema frecuente que se presenta dentro del área de urgencias en el Hospital General de Pachuca. Esta enfermedad se genera en pacientes que consumen abundantes cantidades de alcohol en un tiempo de aproximadamente quince días ininterrumpidos. El diazepam es uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento del SAA. Es un agonista alfa2 adrenérgico, una benzodiacepina con propiedades sedantes. A pesar de la dosificación basada en supervisión médica, no existe un consenso con respecto a las dosis para el manejo de la supresión etílica, por lo que es necesario analizar desde estadíos iniciales cual es la dosis más efectiva para un tratamiento adecuado de pacientes con monoterapia a base de diazepam, y valorar la evolución.

Se realizará en el área de Urgencias del Hospital General de Pachuca por un periodo aproximado de 2 meses. Se analizarán 80 pacientes que ingresen con diagnóstico de SAA y presenten un CIWA-Ar de moderado a severo. Se les dividirá en dos grupos, al primero se le aplicara una dosis de 10 mg iv de diazepam cada 6 horas y al otro grupo 10 mg iv de diazepam cada 10 min. La respuesta al tratamiento será evaluado con la escala CIWA-Ar.

El objetivo es determinar la eficacia del tratamiento de diferentes dosis de diazepam en los pacientes con supresión etílica, hospitalizados en el área de urgencias del Hospital General de Pachuca, respecto del esquema tradicional empleado.

Palabras clave: Síndrome de abstinencia alcohólica, diazepam, supresión alcohólica, monoterapia

ABSTRACT

The alcohol withdrawal syndrome (AAS) is a frequent problem that occurs within the emergency area in the General Hospital of Pachuca. This disease is generated in patients who consume large amounts of alcohol in a period of approximately fifteen uninterrupted days. Diazepam is one of the most used medications for the treatment of AAS. It is an alpha2 adrenergic agonist, a benzodiazepine with sedative properties. Despite the dosage based on medical supervision, there is no consensus regarding the doses for the management of alcohol withdrawal, so it is necessary to analyze from initial stages which is the most effective dose for an adequate treatment of patients with monotherapy based on diazepam and assess the evolution.

It will be performed in the Emergency Department of the General Hospital of Pachuca for a period of approximately 2 months. We will analyze 80 patients who enter with a diagnosis of AAS and present a CIWA-Ar scale from moderate to severe. They will be divided into two groups, the first will be given a dose of 10 mg endovenous of diazepam every 6 hours and the other group 10 mg endovenous of diazepam every 10 minutes. The response to treatment will be evaluated with the CIWA-Ar scale.

The objective is to determine the efficacy of the treatment of different doses of diazepam in patients with alcohol withdrawal, hospitalized in the emergency area of the General Hospital of Pachuca, with respect to the traditional scheme used.

Key words: Alcohol withdrawal syndrome, diazepam, alcohol suppression, monotherapy

I. MARCO TEÓRICO

Definición

Síndrome de abstinencia alcohólica

El comportamiento de adicción al alcohol es una de las contrariedades de mayor frecuencia en las unidades salud. El consumo prolongado de alcohol tiene como consecuencia alteraciones a nivel fisiológico y psicológico. Lo anterior se provoca cuando, desarrollada la adicción, el afectado se abstiene del consumo y entra en una fase llamada síndrome de abstinencia alcohólica. El síndrome tiene como característica el desarrollar cambios a nivel cognitivo, conductual y fisiológico que el paciente manifiesta a causa de la adicción (1).

La intensidad del síndrome de abstinencia alcohólica o también conocida como supresión alcohólica, varía en función del grado de dependencia físico-metabólica del paciente al alcohol (dosis diaria, frecuencia y tiempo de evolución) y de la forma en que se produzca la disminución de la alcoholemia (brusca o paulatina), así como de la posible presencia de patologías intercurrentes o sobreañadidas (2). Las manifestaciones menores de abstinencia de alcohol incluyen ansiedad, agitación, inquietud, insomnio, temblor, diaforesis, palpitaciones, dolor de cabeza, deseo de consumir alcohol, y con frecuencia pérdida del apetito, náuseas y vómitos. Los síndromes de abstinencia moderados y severos pueden incluir alucinaciones, convulsiones o delirium tremens; los dos últimos pueden ser potencialmente mortales (3).

Epidemiología

De acuerdo con la Secretaría de Salud, el 77% de la población mayor de 18 años bebe alcohol. De esta cifra 18 millones son dependientes al alcohol. El alcoholismo es la causa de muerte de más de cuatro mil personas al año en México, lo cual coloca al país como uno de los de mayor mortalidad por alcoholismo en el mundo (4). En la actualidad la edad de inicio de las personas para consumir alcohol está entre los 12 y 16 años. Esta enfermedad ocupa el lugar número 20 entre las causas de mortalidad general, el número 17 entre las de mortalidad general en hombres y el octavo en las del grupo de hombres entre 35 y 44 años. Sin embargo, el alcoholismo se relaciona con otros problemas como cirrosis, accidentes de tránsito y homicidios. Entre adolescentes de 12 a 17 años, el 10.5% de los varones y el 4.1% de las mujeres reportaron haber consumido alcohol por lo menos una vez en su vida (5).

Una encuesta realizada en la ciudad de Pachuca, Hidalgo, reveló que 5.2% de las mujeres mayores de 18 años que acudían a servicios de urgencias se consideraban alcohólicas. Éstas tenían 2.3 veces más riesgo de estar deprimidas, 2.87 veces más riesgo de consumir otras drogas, 1.95 veces más riesgo de sufrir abuso sexual y 1.57 veces más riesgo de tener ideas suicidas (6). El síndrome de abstinencia del alcohol (SAA) es una de las principales complicaciones del abuso del alcohol. Aproximadamente el 8% de todas las admisiones hospitalarias se deben a manifestaciones o complicaciones asociadas con SAA, y entre el 20% y el 30% de los pacientes ingresan en unidades de cuidados intensivos (7).

Bases biológicas de la supresión etílica

El trabajo clínico y experimental ha demostrado que aunque las adaptaciones neuroquímicas específicas parecen ser cruciales para el desarrollo de SAA, el proceso es multifactorial. Varias líneas de investigación han arrojado información sobre la biología de SAA y posibles vías de tratamiento (8). Entre las características de SAA se incluyen taquicardia, diaforesis e hipertensión consistentes con hiperactividad simpática. Hay estudios que documentan que la secreción de epinefrina, norepinefrina y sus metabolitos aumentan después de la administración de alcohol. El aumento de los niveles de catecolaminas se debe a la disminución de la actividad inhibitoria de los receptores α_2 en las neuronas presinápticas. En consecuencia, hay un aumento general de la actividad autonómica durante un intervalo de varios días a medida que los pacientes progresan a etapas más graves de SAA.

Estas observaciones y estudios experimentales han conducido a ensayos clínicos con agentes bloqueadores β -adrenérgicos, así como agonistas α_2 , que incluyen clonidina y dexmedetomidina. Los bloqueadores β -adrenérgicos han sido útiles en el tratamiento de la taquicardia y la hipertensión, pero el delirio y la agitación son efectos secundarios potenciales de estos medicamentos. El delirio o las convulsiones pueden no estar adecuadamente controlados por estos agentes (8). El glutamato es un importante neurotransmisor excitador del SNC que afecta a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) metabotrópicos e ionotrópicos. El alcohol inhibe directamente el flujo de iones a través del receptor NMDA. La administración aguda de etanol conduce a una supresión de la función del receptor de NMDA y los síntomas de la intoxicación con efectos sedantes, amnésicos y ansiolíticos. El consumo crónico de alcohol conduce a la regulación positiva del receptor con agitación y otros síntomas del SAA (9). Se cree que estos cambios ayudan a explicar el desarrollo de la sintomatología de abstinencia, que incluye taquicardia e hipertensión; un estado de excitación que provoca convulsiones, temblores, delirium tremens y muerte neuronal excitotóxica. Se ha encontrado que la homocisteína desempeña un papel en la sobreestimulación de los receptores de NMDA y se ha visto implicada en las convulsiones por abstinencia de alcohol (10). Otros sistemas neuroquímicos también han sido implicados en la patogénesis de SAA. El alcohol estimula la liberación de opioides endógenos y esta liberación se altera con el desarrollo de tolerancia y abstinencia. El etanol afecta la actividad de otros canales iónicos, incluida la serotonina (5-HT), la cual está asociada con trastornos por consumo de alcohol (11). Los factores serotogénicos también pueden tener un papel facilitador en las vías de la dopamina.

Las reducciones de los fluidos extracelulares, incluido el volumen de sangre, se observan comúnmente en SAA, y la recuperación de fluidos representa un componente importante del tratamiento. Varios defectos electrolíticos se producen durante SAA y juegan un papel en su patogénesis (12). Dentro de la pérdida de electrolitos se puede producir hipomagnesemia, que se ha identificado como un aspecto importante de SAA y se ha relacionado con el riesgo de convulsiones. El magnesio interactúa con NMDA y posiblemente con otros sistemas de receptores, así como con otros procesos intracelulares. Los niveles bajos de magnesio están asociados no solo con las convulsiones sino también con las arritmias cardíacas. Adicional a la pérdida de electrolitos, las

deficiencias de potasio, fosfato y vitaminas, particularmente la tiamina, también pueden contribuir a la patogénesis de SAA.

Un esquema integrado que representa la patogénesis de SAA, incluye los sistemas de receptores GABA y NMDA, alteraciones electrolíticas y factores genéticos y de otro tipo. Aunque también pueden estar involucrados otros procesos, el esquema ilustra la naturaleza multifactorial de SAA y proporciona al clínico un marco útil para comprender el síndrome (13).

II. Antecedentes

Diagnóstico

El síndrome de abstinencia alcohólica de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la Salud Mental (CIE-10) se clasifica en F10.3 que corresponde a Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol: estado de abstinencia (Anexo A). Un método común por el cual se clasifica clínicamente la supresión etílica es mediante el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV-TR) (14) el cual lo define con base a estos tres criterios:

- a) Un síndrome específico de una sustancia debido al cese o reducción de su consumo prolongado y en grandes cantidades.
- b) El síndrome específico de la sustancia causa un cuadro clínico específico, deterioro de la actividad laboral y social o en otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- c) Los síntomas no se deben a otra enfermedad orgánica y no se explican por otro trastorno mental.

Para el diagnóstico se debe establecer la relación temporal con el cese del consumo alcohólico, inferior a 7 días y descartar otros procesos médicos o psiquiátricos. Se recomienda la realización analítica con hemograma, bioquímica (incluyendo magnesio, pruebas de función hepática y pancreática) y coagulación; alcohol en sangre y cribado de otros tóxicos, electrocardiograma, gasometría arterial y radiografía de tórax, además de cultivo de esputo por la frecuente asociación con infecciones respiratorias (15). Los individuos físicamente dependientes del alcohol muchas veces experimentan síntomas de abstinencia después de 6 a 24 horas de haber consumido el último trago (16,17). Los síntomas se inician a medida que se reduce el nivel de alcohol en sangre (NAS) y en general se hace clínicamente aparente antes de que el NAS llegue a cero. Para la mayoría de los individuos el síndrome de supresión etílica es breve y sin consecuencia, sin embargo, en otros aumenta en severidad durante las primeras 48 a 72 horas de supresión (los síntomas de progresión se muestran en la tabla 1). El paciente se hace altamente vulnerable a padecer estrés psicológico y fisiológico durante este lapso (18).

Tabla 1. Síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol

Tiempo de aparición después de la interrupción del consumo de alcohol	Síntomas
6 a 12 horas	Síntomas menores de abstinencia: insomnio, temblores, ansiedad, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, diaforesis, palpitaciones, anorexia, náuseas, taquicardia, hipertensión
12 a 24 hr	Alucinosis alcohólica: alucinaciones visuales, auditivas o táctiles
24 a 48 hr	Convulsiones por abstinencia: ataques tónico-clónicos generalizados

48 a 72 hr	Delirio de abstinencia de alcohol (delirium tremens): alucinaciones (predominantemente visuales), desorientación, agitación, diaforesis
------------	---

Clasificación Clínica

Para evaluar la gravedad y evolución del SAA se han desarrollado una serie de escalas, de las cuales la más empleada en la práctica clínica es la del Clinical Institute of Withdrawal Assessment-Alcohol revised (CIWA-Ar) (ANEXO B) y permite evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia alcohólica, pero conviene repetir su aplicación cada hora después de la retirada del alcohol, debido a que la abstinencia puede agravarse progresivamente (19).

La puntuación total es la suma simple de cada ítem; la puntuación máxima es de 67 puntos.

CIWA<15: SAA leve

CIWA 15 a 20: SAA moderado

CIWA >20: SAA grave

- SAA leve: generalmente consiste en ansiedad, irritabilidad, dificultad para dormir y disminución del apetito
- SAA moderado: se define con menor claridad, pero presenta algunas características del síndrome de abstinencia moderado y severo
- SAA severo: usualmente se caracteriza por temblor obvio de manos y brazos, sudoración, elevación del pulso (>100/min) y de la presión arterial (>140/90 mm Hg), náusea (algunas veces vómito) e hipersensibilidad al ruido y a la luz que aparentan ser más fuertes que el usual.

La escala CIWA-Ar implica una evaluación objetiva y subjetiva del paciente, y recientemente fue validada para un hospital Mexicano (20). Los síntomas evaluados incluyen: náuseas y vómitos; temblores; sudores paroxísticos; alteraciones auditivas, visuales y táctiles; ansiedad; agitación; dolor de cabeza; y la desorientación. Los autores de la herramienta han brindado acceso abierto fomentando el uso del puntaje CIWA-Ar para mejorar el manejo de los pacientes con SAA (21).

Tratamiento

El SAA es una causa de incomodidad grave para los pacientes, los síntomas son incapacitantes y los pacientes que experimentan abstinencia, a menudo experimentan miedo de dejar de consumir alcohol por temor a desarrollar síntomas de abstinencia. El objetivo principal del tratamiento es minimizar la gravedad de los síntomas para prevenir las manifestaciones más graves, como convulsiones, delirio y muerte, y mejorar la calidad de vida del paciente (22). Además, el tratamiento eficaz de SAA debería ir seguido de esfuerzos para aumentar la motivación del paciente para mantener la abstinencia alcohólica a largo plazo y facilitar el ingreso a un programa de prevención de recaídas. Los pacientes que sufren de SAA leve a moderada se pueden tratar como pacientes ambulatorios, mientras que las formas más graves se deben controlar y tratar en un entorno hospitalario.

Tratamiento de vitaminas y electrolitos

El apoyo nutricional es un tratamiento adyuvante importante en la abstinencia de alcohol. La tiamina a menudo es deficiente en estos pacientes, lo que aumenta el riesgo de encefalopatía de Wernicke (23). La tiamina es un componente vital del metabolismo de los carbohidratos, al ser un cofactor importante en el metabolismo de la glucosa, ya que varias enzimas en el ciclo de Krebs que catalizan la oxidación del piruvato, los aminoácidos de cadena ramificada y el alfa-cetoglutarato requieren tiamina y su deficiencia conduce a una menor utilización de la glucosa. Los hallazgos clásicos de alteración del estado mental, oftalmoplejía y dificultad para deambular son preocupantes para la encefalopatía de Wernicke. Sin embargo, esta tríada completa está presente en un tercio de los casos de encefalopatía (24). Los pacientes que no pueden deambular de forma adecuada, requieren tiamina 500 mg vía oral o intramuscular cada 8 h durante los tres días posteriores a la internación. La tiamina por vía oral no se absorbe bien en pacientes alcohólicos, y las rutas intramusculares ofrecen niveles más altos de medicación, lo que aumenta la biodisponibilidad. La profilaxis implica 100 mg. Se recomienda la administración de suplementos de folato debido a deficiencias nutricionales con 1 mg, ya que el ácido fólico se agota pocos días después de la última ingesta, lo que lleva a la anemia megaloblástica (25). La baja ingesta de folato en la dieta puede causar anemia en 5 semanas.

La hipopotasemia se encuentra con frecuencia y es necesaria la repleción. La administración de suplementos de magnesio y fosfato por vía intravenosa no se requiere de manera rutinaria, solo si se descubre en pruebas de laboratorio, que la suplementación puede ser beneficiosa. La administración de suplementos de B12 no se recomienda de forma regular (26,27).

Tratamiento con Benzodiazepinas

El tratamiento para la desintoxicación del alcohol ha evolucionado desde el uso del programa gradual de retirada del alcohol, hasta el uso de las benzodiazepinas y nuevos medicamentos misceláneos (28). El tratamiento farmacológico rápido está indicado en todos los casos de SAA debido a que la falta de tratamiento puede ser fatal. Las benzodiazepinas son seguras, efectivas y el tratamiento más común para SAA. Las benzodiazepinas mejor estudiadas para el tratamiento de SAA son: diazepam, clordiazepóxido y lorazepam (29).

El manejo adecuado debe aliviar los síntomas de abstinencia y prevenir la progresión a convulsiones o delirium tremens. No obstante, aún no se conoce ningún medicamento que cumpla con los criterios para ser considerado como el ideal. Las benzodiazepinas son un grupo de componentes químicos que son la primera opción en el tratamiento del SAA. Estos fármacos y el alcohol comparten varios mecanismos de acción, lo cual explica el alivio de los síntomas de abstinencia (13). Consideradas como de primera línea en el manejo de la abstinencia, actúan al suprimir el predominio de glutamato mediante la mejora de la transmisión GABA y sus mediadores, sustituyendo los efectos depresores del alcohol sobre el SNC e inhibiendo la transmisión noradrenérgica activando el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal e interviene en el fenómeno kindling (30). Por esto son capaces de disminuir y controlar los síntomas y signos de la abstinencia, prevenir las crisis epilépticas y evitar la progresión a delirium tremens. También pueden alterar la función cognitiva y el sistema motor. Las benzodiazepinas han demostrado en diferentes estudios ser útiles en el manejo agudo del síndrome de abstinencia, pero el consumo prolongado sigue en

discusión debido a su capacidad adictiva. Por lo anterior las benzodiazepinas deben dosificarse en esquemas de tiempo bien definidos (31).

Diazepam

El diazepam como agonista alfa2 adrenérgico, es una benzodiazepina con propiedades sedantes que se utiliza para el síndrome de supresión etílica. Si bien parece claro que el uso del diazepam es superiores a placebo en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, la metodología de muchos de estos ensayos clínicos ha sido criticada, debido a que no se controlan los abandonos y retiradas, el tamaño muestral es pequeño, no se especifican los criterios de inclusión y exclusión, no se tienen en cuenta los efectos secundarios y en ocasiones no se especifican los objetivos finales de tratamiento. No obstante, se ha apreciado una disminución en el riesgo de presentar crisis epilépticas en los pacientes tratados con diazepam que es una benzodiazepina de larga duración (17).

Todas las benzodiazepinas son potencialmente útiles en el manejo del síndrome de abstinencia al alcohol, pero hay diferencias en la vía de administración, inicio de duración, vida media, costo y metabolismo. Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado, pero los procesos de conjugación y oxidación conducen a importantes diferencias farmacocinéticas. El diazepam se somete a oxidación con aumento en la vida media y la acumulación de metabolitos activos. El diazepam a diferencia de otros metabolitos es más lipofílico, lo que lo lleva a una distribución temprana al Sistema Nervioso (32).

Las dosis recomendadas para el tratamiento con el diazepam son: ponderal 0,5-0,75 mg/kg/día; la dosis es supramáxima en el delirium tremens o estado de abstinencia en comparación con su uso común en indicaciones ansiolíticos u otros (60-90 mg de diazepam al día) (33). En casos donde se presenta una abstinencia de alcohol resistente a las benzodiazepinas, se recomienda un requerimiento de ≥ 40 mg de diazepam administrados en una hora (34). En la práctica clínica durante el manejo de la supresión etílica se utilizan varias dosis de diazepam que van desde leves (10 miligramos intravenosos cada 8 horas) hasta un esquema más acelerado de (10 miligramos intravenosos cada 10 minutos) (35). No obstante, a pesar de la dosificación basada en supervisión médica no existe un consenso con respecto al esquema de dosificación adecuada para el manejo de la supresión etílica, por lo que es necesario analizar desde estadios iniciales cual es el esquema de dosificación eficaz para un tratamiento adecuado de pacientes con monoterapia a base de diazepam y valorar la evolución intrahospitalaria de los pacientes. Lo anterior es primordial sobre todo en los estadios de moderado a severo del SAA. Las complicaciones potenciales de la terapia con diazepam requieren una mayor vigilancia de los médicos involucrados por infra o sobrevaloración de la dosis total que resulta en la sedación excesiva o en sentido opuesto la pérdida de control de los síntomas de abstinencia. Por riesgo de somnolencia, depresión respiratoria o paro cardiaco y hasta la muerte, el paciente debe ser manejado en las unidades de urgencias (30).

III. Justificación

El Síndrome de Abstinencia Alcohólica (SSA) es un problema de índole mundial que afecta principalmente a la población económicamente activa. Durante el SAA el paciente presenta un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, llegando a poner en riesgo su vida, y en ciertos casos, arriesgando la integridad de las personas que le rodean. Un paciente que deja de ingerir de manera abrupta alcohol, posterior al consumo prolongado y excesivo, es el que se encuentra en riesgo del desarrollo del SAA, por encontrarse con una fase de excitación severa debido al retiro abrupto del alcohol. En la actualidad se disponen de diversos tratamientos para mejoría de los síntomas, sin embargo, pese al desarrollo de guías para dicho trastorno no se han realizado suficientes estudios en los que se valore el esquema de dosificación adecuada para las formas moderada y severa del SAA.

En las guías para tratamiento de supresión etílica, las benzodiazepinas representan el principal tratamiento para supresión etílica, debido a su acción sobre el sistema GABA. El diazepam es el fármaco más recomendado debido a su corto inicio de acción, su largo período de vida media (20 a 80 horas) que presentan sobre el sistema GABA. Diferentes trabajos de investigación coinciden en la dosis de tratamiento a base de diazepam para la forma leve basándose en el sistema CIWA-ar. Sin embargo, difieren en la dosis máxima a utilizar en supresión etílica moderada a severa, así como en la que debe administrarse durante la fase aguda de la supresión etílica severa. Por lo anterior es necesario realizar estudios que ayuden a estandarizar un esquema de dosificación adecuada para el mejor control de los síntomas.

IV. Planteamiento del problema

El síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) es un problema frecuente que se presenta dentro del área de urgencias en el Hospital General de Pachuca. Esta enfermedad se genera en pacientes que consumen abundantes cantidades de alcohol. El diazepam es uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento del SAA. Durante el manejo del SAA se utilizan varias dosis de diazepam que van desde leves (10 miligramos intravenosos cada 8 horas) hasta otras donde se escalan las dosis (10 miligramos intravenosos cada 10 minutos). A pesar de la dosificación basada en supervisión médica, no existe un consenso con respecto a las dosis para el manejo de la supresión etílica, por lo que es necesario analizar desde estadios iniciales cual es la dosis más efectiva para un tratamiento adecuado de pacientes con monoterapia a base de diazepam.

IV.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el esquema de dosificación de diazepam efectiva para el control de los pacientes con Supresión etílica en estadios moderado a severo en el área de Urgencias dentro del Hospital General de Pachuca?

IV.2 Objetivos

General

Determinar cuál es el esquema de dosificación efectiva de diazepam efectivo para el tratamiento en los pacientes con supresión etílica.

Específicos

1. Valorar cual es el grado de supresión etílica (leve, moderado o severo) más frecuente en el servicio de urgencias apoyados por la escala de CIWA-Ar.
2. Valorar la respuesta al tratamiento mediante dos esquemas de dosificación de diazepam en pacientes bajo supresión etílica durante sus días de estancia hospitalaria mediante encuesta de valoración de acuerdo a CIWA-Ar

IV.3 Hipótesis

El esquema de dosificación intensiva de diazepam es efectivo para el tratamiento de los pacientes con supresión etílica en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

V. Material y métodos

V. 1 Diseño de Investigación

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal, incluyendo a pacientes que cumplían con la definición de supresión etílica de acuerdo a la guía de práctica clínica Manejo del síndrome de abstinencia alcohólica en el adulto en el primer nivel de atención (19).

V. 2 Análisis estadístico de la Información

Para la descripción de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central como media y desviación estándar para los tratamientos. En el análisis inferencial se utilizaron las pruebas Chi cuadrada y correlaciones de Pearson, de acuerdo a la naturaleza de las variables para estimar las diferencias y asociaciones entre las variables. Se consideró una confiabilidad del 95% ($p \leq 0.05$). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0.

V. 3 Ubicación Espacio-temporal

La ubicación donde se realizó el estudio fue en el área de urgencias del Hospital General de Pachuca en el período de enero de 2017 a marzo de 2018. La investigación se realizó a partir de los pacientes que ingresaron o presentaron durante su estancia hospitalaria datos clínicos de supresión etílica.

V. 4 Selección de la población

V. 4.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Sexo indistinto.
- Paciente con antecedente de etilismo intenso con una suspensión abrupta previo a su ingreso en el área de urgencias.
- Paciente que a su ingreso o durante su estancia en el servicio de urgencias desarrolle datos clínicos de supresión etílica.
- Firma de consentimiento informado (ANEXO C) por el paciente o familiares responsables del mismo.
- Pacientes que cuenten o no con seguro popular

V. 4.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no presenten antecedente de etilismo intenso.
- Pacientes que no ingresen con datos clínicos de síndrome de supresión etílica.
- Pacientes con otras comorbilidades que ocasionen datos de deterioro neurológico y no permitan su correcta valoración por medio de las escalas de supresión etílica avaladas.
- Pacientes que no desarrollen datos de supresión etílica moderada a severa durante su estancia en el servicio de urgencias.
- Pacientes que no desarrollen datos clínicos de supresión etílica durante su estancia en el servicio.
- Paciente con daños neurológicos previos.
- Pacientes que por cualquier motivo no se les pueda realizar la escala de clasificación CIWA-AR

V. 4.3 Criterios de Eliminación

- Pacientes que durante su estancia en el servicio de urgencias se agregue o se modifique el tratamiento por otro distinto al propuesto en el presente estudio.

V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo

V. 5.1 Tamaño de la muestra

Para éste estudio se utilizó la siguiente fórmula para la determinación de la muestra con base a la literatura. Se estimó que se presentan una prevalencia del 8% (7) de los pacientes en estado de SAA.

$$n = \frac{[1.96\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - 1.96\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

En donde:

n : Tamaño de la muestra.

$Z_{\alpha/2}$: Nivel de confianza al 95% (1.96).

Por lo tanto el tamaño de muestra fue de 40 pacientes del servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca por cada tratamiento; para un total de 80 pacientes en el estudio completo.

V. 5.2 Muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no aleatorio, no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos. Lo anterior debido a que no puede calcularse la probabilidad de extracción de una determinada muestra, no se seleccionó al azar, sino que cumplieran con los criterios de inclusión y no contaran con criterios de exclusión.

VI. Aspectos éticos

Con base a la “Ley General de Salud”, de México y con su “reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud” en el apartado de “Los aspectos éticos de la Investigación en seres Humanos”, en el Artículo 17 considera como riesgo de investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata ó tardía del estudio.

La presente investigación se considera con riesgo mayor que el mínimo: que son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 del Reglamento y los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos.

El artículo 65 menciona para este caso que se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones; como es el caso del uso del Diazepam en diferentes esquemas de dosificación en el presente estudio. En el ANEXO C se encuentra el consentimiento informado para este estudio.

Se evaluó por un comité de investigación, y de ética en investigación, que aprobaron dicho protocolo.

VII. Recursos humanos, físicos y financieros

El estudio se llevó cabo por el investigador Omar Neri Álvarez, residente de la especialidad de Medicina de Urgencias quien valoró el estado de supresión ética de los pacientes de acuerdo con los criterios para el diagnóstico de F10.3 Abstinencia de alcohol (291.8) y con la escala CIWA-Ar (ANEXO B) y que cumplían los criterios para este estudio. También se realizaron las valoraciones de seguimiento durante el transcurso del tratamiento con Diazepam con la escala CIWA-Ar. Para lo anterior solo se requirió de computadora, USB, Bolígrafos, hojas blancas impresora y tinta para impresora, cuyo costo en conjunto asciende los \$17,022.50 y que fue autofinanciado por el investigador.

Los esquemas de dosificación de Diazepam fueron aplicados por el investigador con el apoyo del personal de enfermería en el servicio de Urgencias del Hospital General de Pachuca. Por lo que no generó costo alguno a aquellos pacientes afiliados al Seguro Popular, en el caso de pacientes que no contaban con la afiliación al seguro popular, se comentó el posible costo que dicho estudio generó, se aceptó y se realizó el estudio. Las dosis a ensayar fueron mediante recetas por la farmacia de seguro popular de la unidad.

VIII. RESULTADOS

Se obtuvo información de 80 pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias del Hospital General de Pachuca por signos de supresión etílica en el periodo comprendido de octubre del año 2017 y febrero del año 2018. Como tratamiento general todos los pacientes fueron tratados con un esquema de rehidratación con electrolitos y se les aplicaron 100 mg de Tiamina vía parental. Posteriormente de manera indistinta se dividieron en dos grupos de 40 pacientes cada uno para aplicarles los tratamientos propuestos.

Tratamiento 1

En esta primera parte se presentan los resultados de 40 pacientes que comprendieron la muestra para el tratamiento 1 con dosificaciones de 10 mg de Diazepam cada 10 minutos.

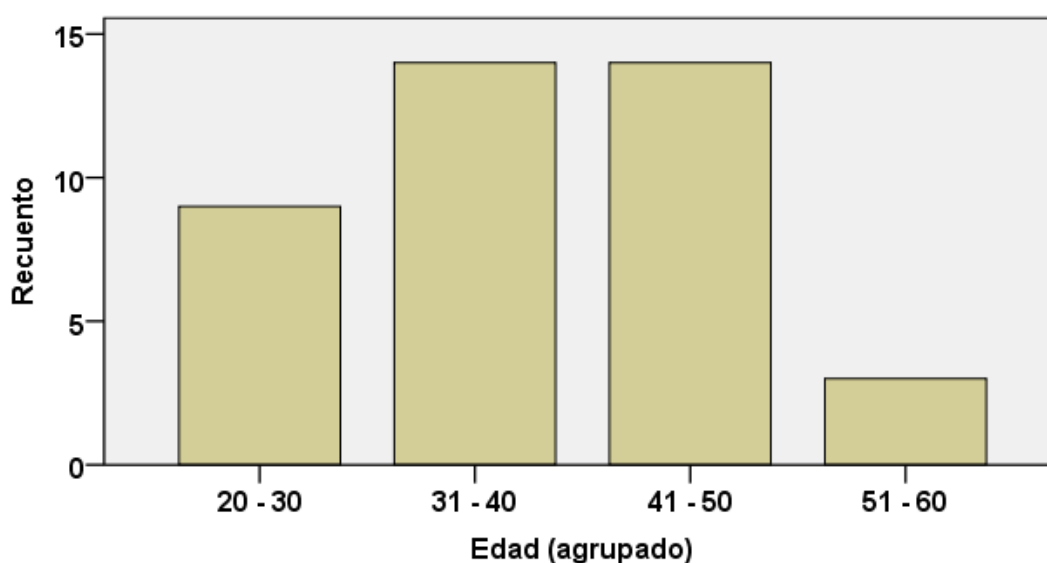


Figura 1. Distribución de pacientes por rango de edad del tratamiento de 10 mg de Diazepam cada 10 minutos (fuente archivo clínico)

La figura 1 muestra la distribución de los pacientes por rangos de edad, mostrando que los más frecuentes se encuentran entre los 31 y 50 años que equivale al 70% de los pacientes.

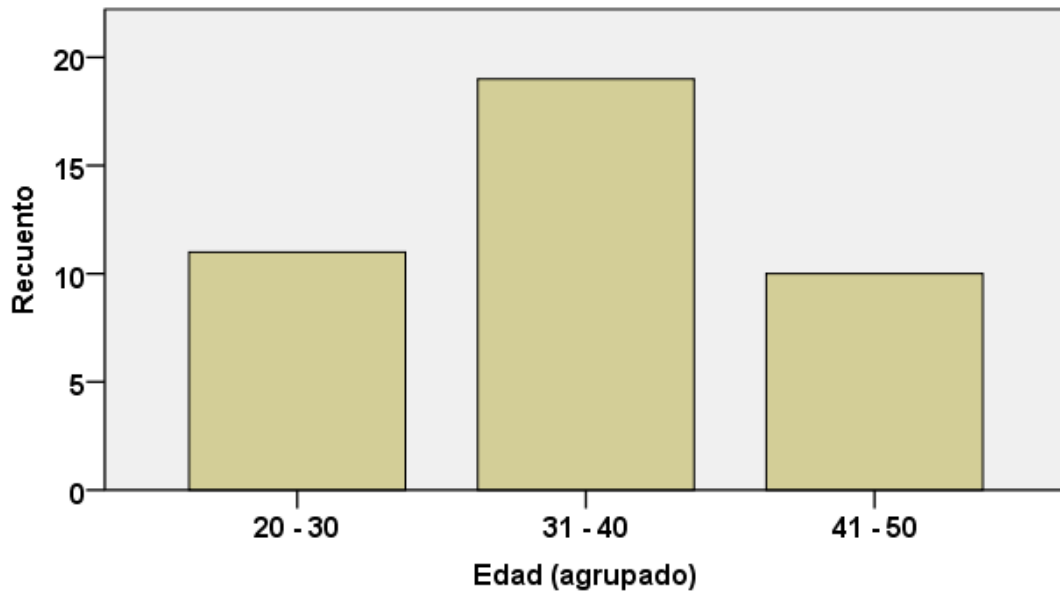


Figura 2. Distribución de pacientes por rango de edad del tratamiento de 10 mg de Diazepam cada 6 horas (fuente archivo clínico)

Con respecto a la cantidad de días que llevaban bebiendo los pacientes cuando ingresaron al hospital y fueron valorados de acuerdo a la escala CIWA-AR (Figura 3), se observa que el 93% de los pacientes se encontraban en estado severo. Solo dos pacientes ingresaron con un estado moderado y dichos pacientes solo tenían de dos a tres días tomando, mientras que todos los demás pacientes que tomaron más de tres días se encontraban en un estado severo de acuerdo a CIWA-Ar.

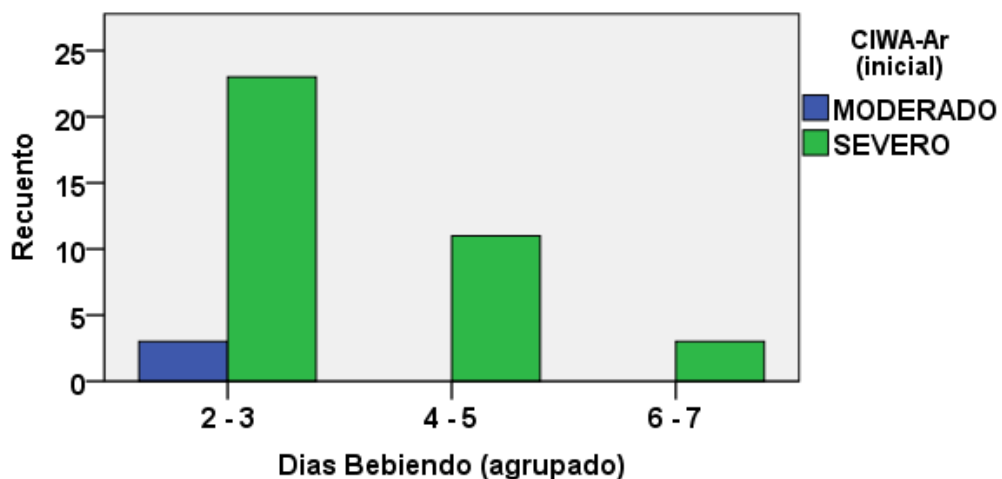


Figura 3. Estado inicial de la supresión etílica de los pacientes con respecto a la cantidad de días bebiendo del tratamiento de 10 mg de Diazepam cada 10 minutos (fuente archivo clínico).

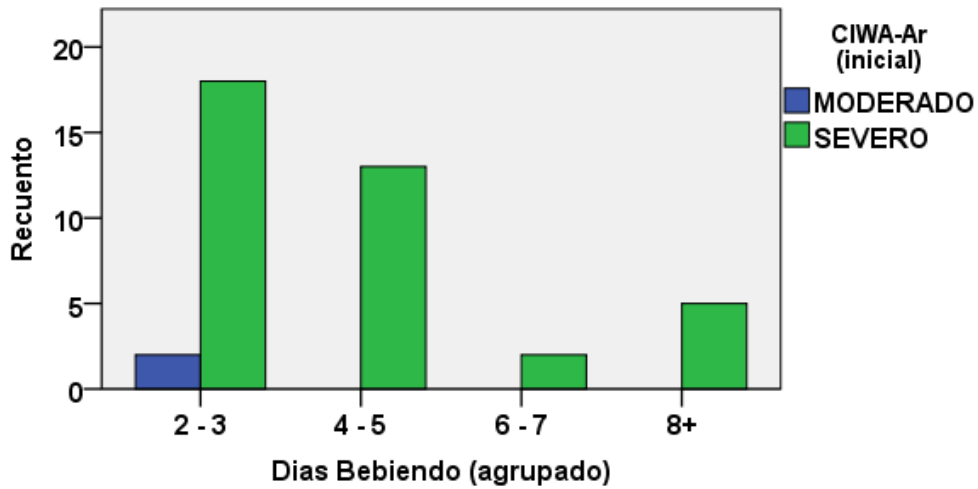


Figura 4. Estado inicial de la supresión ética de los pacientes con respecto a la cantidad de días bebiendo de la muestra 2 (fuente archivo clínico).

Una vez aplicado el tratamiento a estos pacientes (Figura 5), se observó que un 85% de todos los pacientes que estaban en estado severo disminuyeron de nivel a leve, el otro 15% disminuyó a moderado. Mientras que todos los pacientes que ingresaron con un estado moderado disminuyeron a un estado leve después de 24 horas de observación.

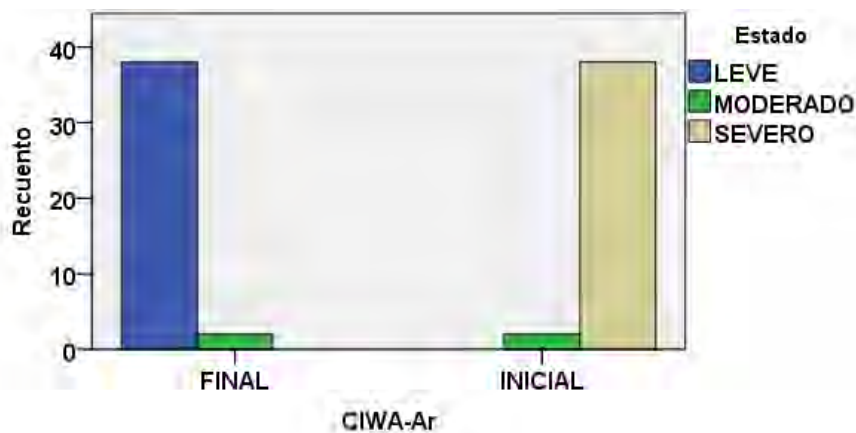


Figura 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a su estado antes y después del tratamiento 1 (fuente archivo clínico)

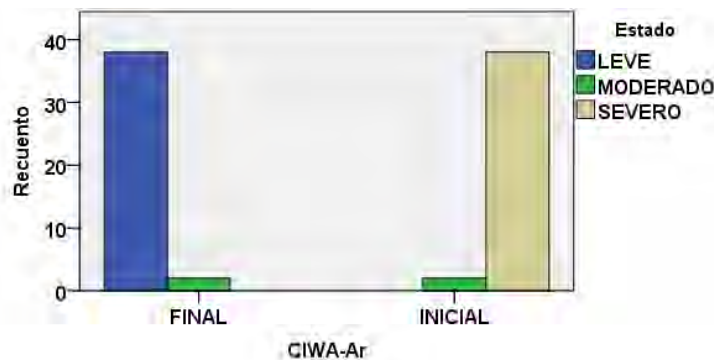


Figura 6. Distribución de los pacientes de acuerdo a su estado antes y después del tratamiento 2 (fuente archivo clínico)

La prueba bivariada de correlación de Pearson dio como resultado que hay una correlación significativa de 0.781 entre las dosis manejadas y los días bebiendo, de tal modo que conforme el paciente llevara más días bebiendo la dosis de diazepam que necesitaba para su recuperación era mayor.

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Días Bebiendo	3,43	1,338	40
Dosis	46,25	15,307	40

Correlaciones

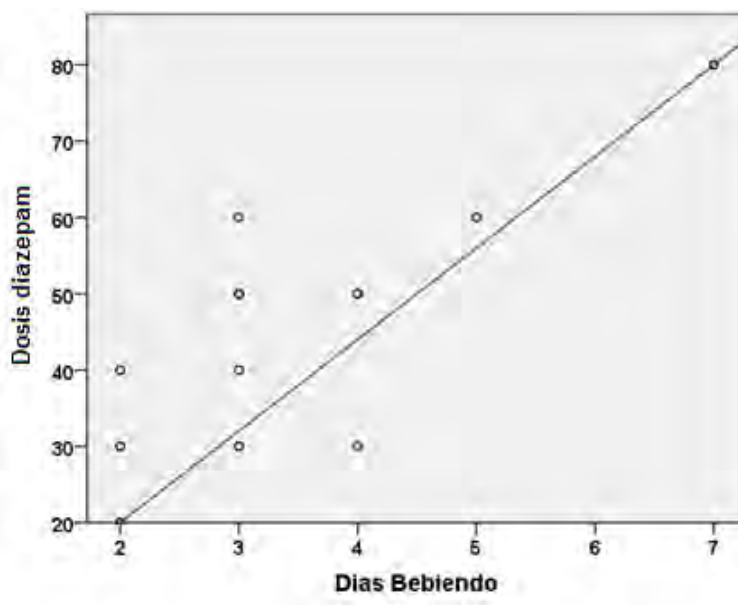
		Días Bebiendo	Dosis
Días Bebiendo	Correlación de Pearson	1	,781**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	40	40
Dosis	Correlación de Pearson	,781**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	40	40

Gráfico muestra la

que

Tabla que muestra la correlación entre la cantidad de días bebiendo previo al tratamiento, y la cantidad de dosis empleada.

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).



correlación entre la cantidad de días bebiendo previo al tratamiento, y la cantidad de dosis empleada.

Figura 7. Correlación de la dosis total suministrada con respecto los días que llevaba el paciente bebiendo en el tratamiento 1 (fuente archivo clínico)

En las siguientes graficas se muestra la distribución de los pacientes por edad antes y después del tratamiento 1 (Figuras 9 y 10). Se puede observar que la mayoría de los pacientes entre los 20 y 60 años tuvieron buena respuesta al tratamiento. Por lo que se descarta que la edad sea un factor que influya en el tratamiento con Diazepam cuando se manejan dosis de 10 mg cada 10 min.

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Días Bebiendo	4,53	2,926	40
Dosis	52,50	41,495	40

Correlaciones

		Días Bebiendo	Dosis
Días Bebiendo	Correlación de Pearson	1	,861**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	40	40
Dosis	Correlación de Pearson	,861**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	40	40

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

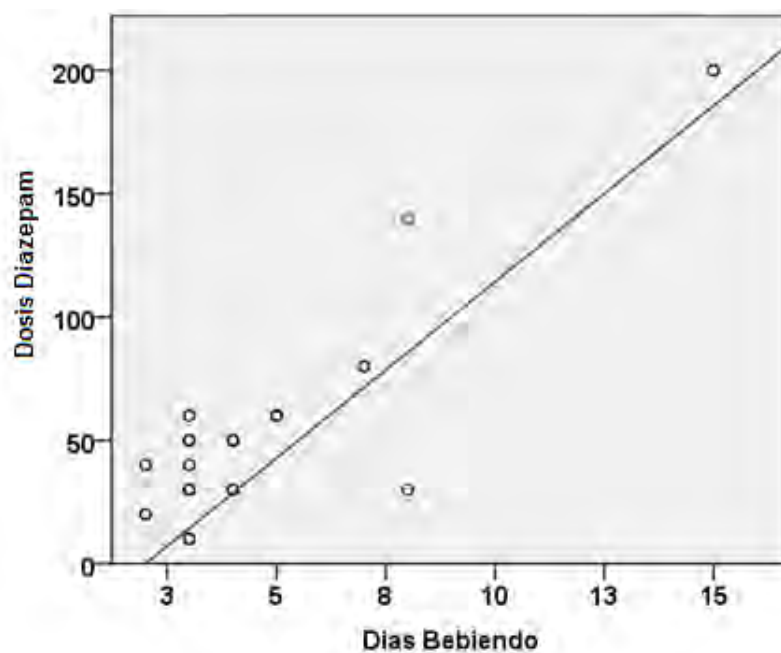


Figura 8. Correlación de la dosis total suministrada con respecto los días que llevaba el paciente bebiendo de la muestra 2 de pacientes (fuente archivo clínico)

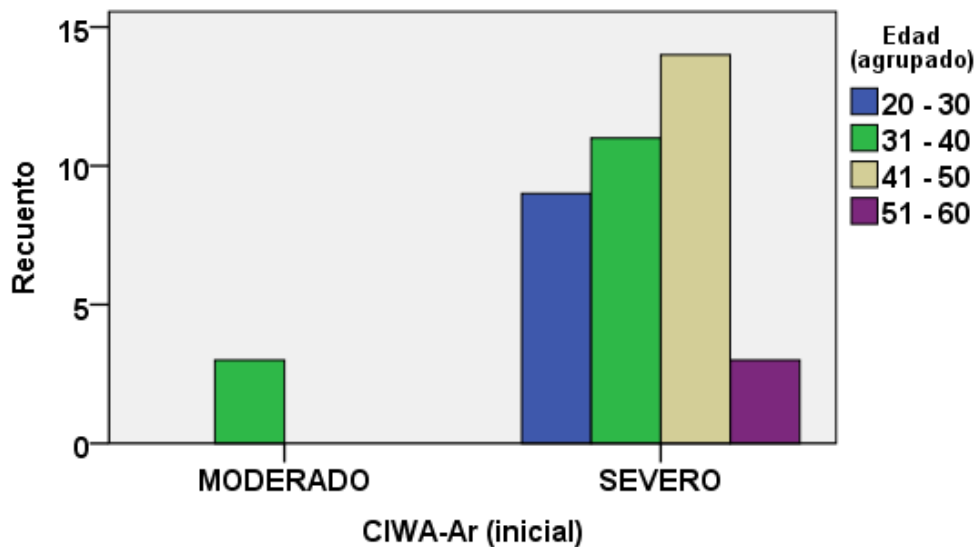


Figura 9. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento 1 por edades (fuente archivo clínico).

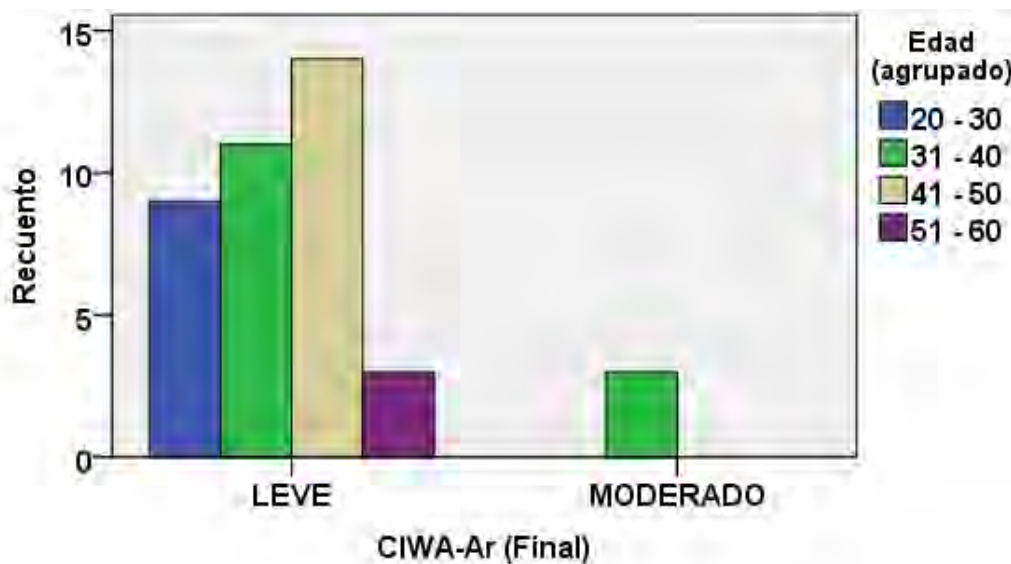


Figura 10. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al final del tratamiento 1 por edades (fuente archivo clínico).

La prueba bivariada de correlación de Pearson para correlacionar el nivel de glucosa con la dosis suministrada durante el tratamiento, dio como resultado una correlación significativa, no obstante esta es de nivel bajo -0.487 , el valor negativo de la correlación implica que mientras más bajo sea el valor de glucosa del paciente, la dosis necesaria para estabilizar al paciente en un nivel leve de CIWA-Ar fue mayor (figura 11).

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Dosis	46,25	15,307	40
Glucosa	67,50	13,751	40

Correlaciones

		Dosis	Glucosa
Dosis	Correlación de Pearson	1	-,487**
	Sig. (bilateral)		,001
	N	40	40
Glucosa	Correlación de Pearson	-,487**	1
	Sig. (bilateral)	,001	
	N	40	40

Tabla que muestra estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio de tratamiento por estado civil.

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

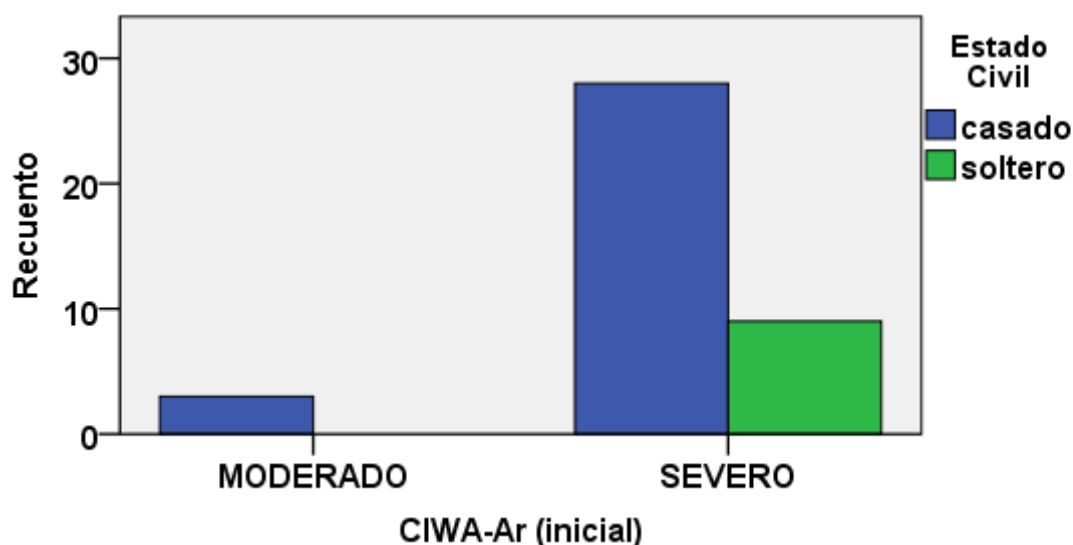


Gráfico que muestra estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio de tratamiento por estado civil.

Figura 11. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento por estado civil (fuente archivo clínico).

La distribución por estado civil, antes y después del tratamiento (Gráficas 11 y 12) mostró que todos los solteros en estado severo disminuyeron a un nivel leve durante el periodo de observación. Solo 3 de los pacientes casados disminuyeron del estado severo a moderado, todos los demás se estabilizaron en un estado leve, por lo que aparentemente el hecho de ser casado o soltero no influyó en la respuesta al tratamiento.

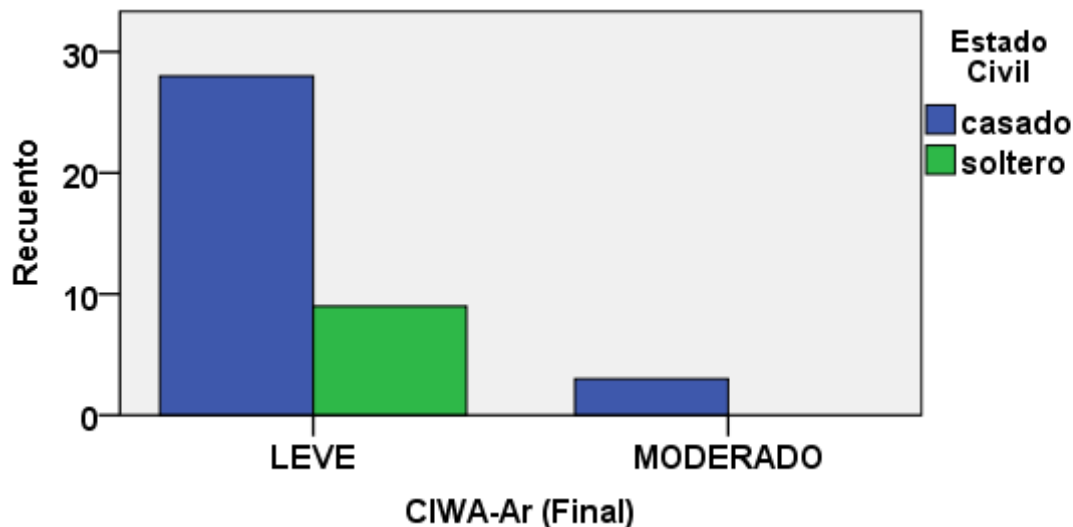


Figura 12. Distribución del estado de supresión ética de acuerdo a CIWA-Ar al final del tratamiento por estado civil (fuente archivo clínico).

Tratamiento 2

En esta segunda parte se presentan los resultados de 40 pacientes que comprendieron la muestra para el tratamiento 1 con dosificaciones de 10 mg de Diazepam cada 4-6 horas.

La figura 2 muestra la distribución de los pacientes que se sometieron al tratamiento 2 por rangos de edad, mostrando que en su mayoría se encuentra entre los 31 y 40 años que equivale al 48% de los pacientes.

Con respecto a la cantidad de días que llevaban bebiendo los pacientes cuando ingresaron al hospital y fueron valorados de acuerdo a la escala CIWA-AR se observa (Figura 7) que el 95% de los pacientes se encontraban en estado severo. Solo dos pacientes ingresaron con un estado moderado y dichos pacientes solo tenían tres días tomando, mientras que todos los demás pacientes que tomaron más de tres días se encontraban en un estado severo de acuerdo a CIWA-Ar.

Una vez aplicado el tratamiento a estos pacientes se observó que un 95% de los pacientes que estaban en estado severo disminuyeron de nivel a leve, el otro 5% disminuyó a moderado (Figura 9). Mientras que todos los pacientes que ingresaron con un estado moderado disminuyeron a un estado leve al final del tratamiento 2.

La prueba bivariada de correlación de Pearson dió como resultado que hay una correlación significativa de 0.861 entre las dosis manejadas y los días bebiendo, de tal modo que conforme el paciente llevara más días bebiendo la concentración de Diazepam que necesitaba para su recuperación era mayor, comportamiento similar a los pacientes que se les administró el tratamiento 1.

En las gráficas 13 y 14 se muestra la distribución de los pacientes por edad antes y después del tratamiento. Se puede observar que la mayoría de los pacientes entre los 20 y 50 años respondieron bien al tratamiento. Solo dos pacientes entre los 31-40 años descendieron de severo a moderado. Dado el comportamiento de las variables se puede observar que la edad en esta muestra, al igual que en el tratamiento 1, fue un factor que influyera en el tratamiento.

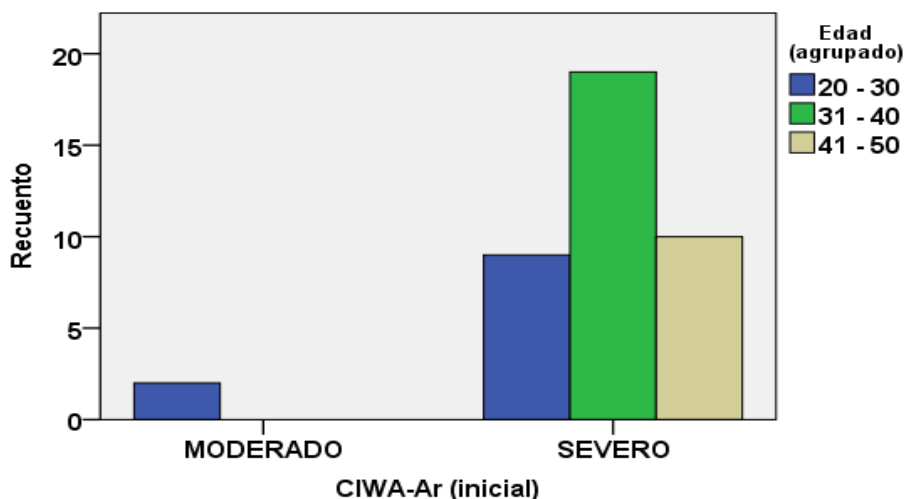


Figura 13. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento 2 por edades (fuente archivo clínico).

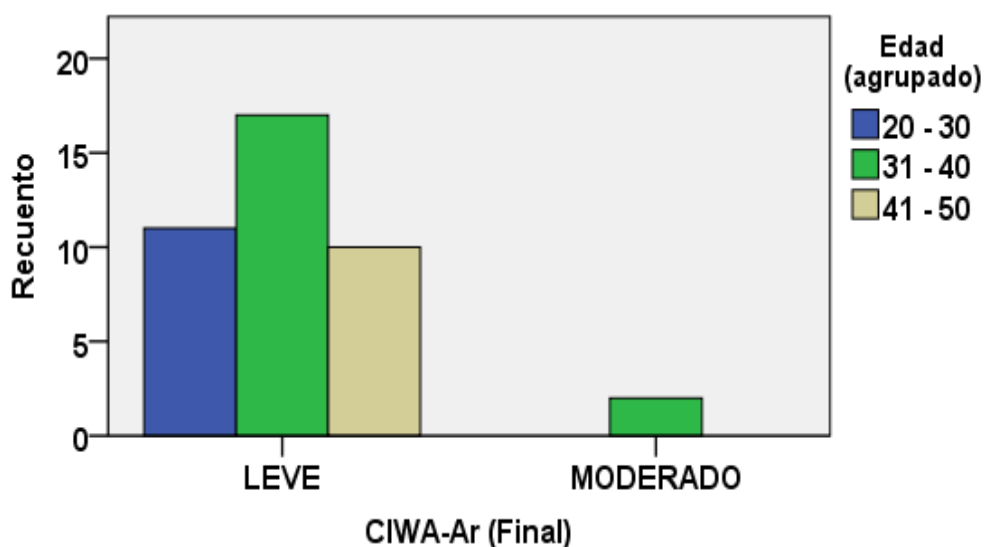


Figura 14. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al final del tratamiento 2 por edades (fuente archivo clínico).

La prueba bivariada de correlación de Pearson para correlacionar el nivel de glucosa con la dosis suministrada durante el tratamiento, dió como resultado una correlación significativa, no obstante, esta es de nivel bajo -0.571 (Figura 15a), el hecho de que el valor es negativo implica que mientras más bajo sea el valor de glucosa del paciente, la dosis necesaria para estabilizar al paciente en un nivel leve de CIWA-Ar es mayor.

Estadísticos descriptivos

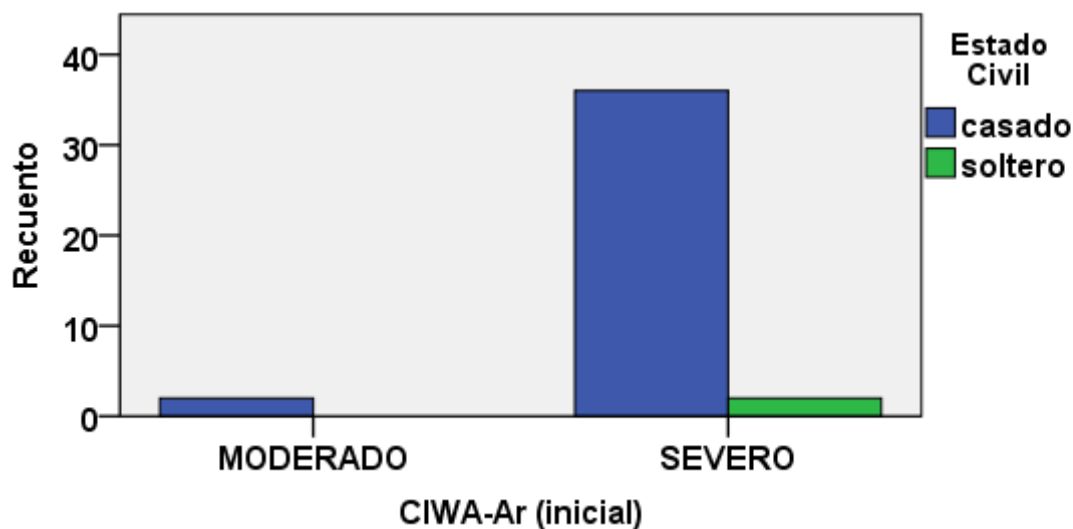
	Media	Desviación estándar	N
Glucosa	68,55	17,666	40
Dosis	52,50	41,495	40

Correlaciones

		Glucosa	Dosis
Glucosa	Correlación de Pearson	1	-,571**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	40	40
Dosis	Correlación de Pearson	-,571**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	40	40

Tabla que muestra distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento 2 por estado civil

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).



Gráfica que muestra distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento 2 por estado civil

Figura 15. Distribución del estado de supresión etílica de acuerdo a CIWA-Ar al inicio del tratamiento 2 por estado civil (fuente archivo clínico).

La distribución por estado civil, antes y después del tratamiento mostró que todos los solteros en estado severo disminuyeron a un nivel leve durante el periodo de observación. 95% de los casados en estado severo se estabilizaron a Leve y el otro porcentaje estado moderado (Figuras 11 y 12).

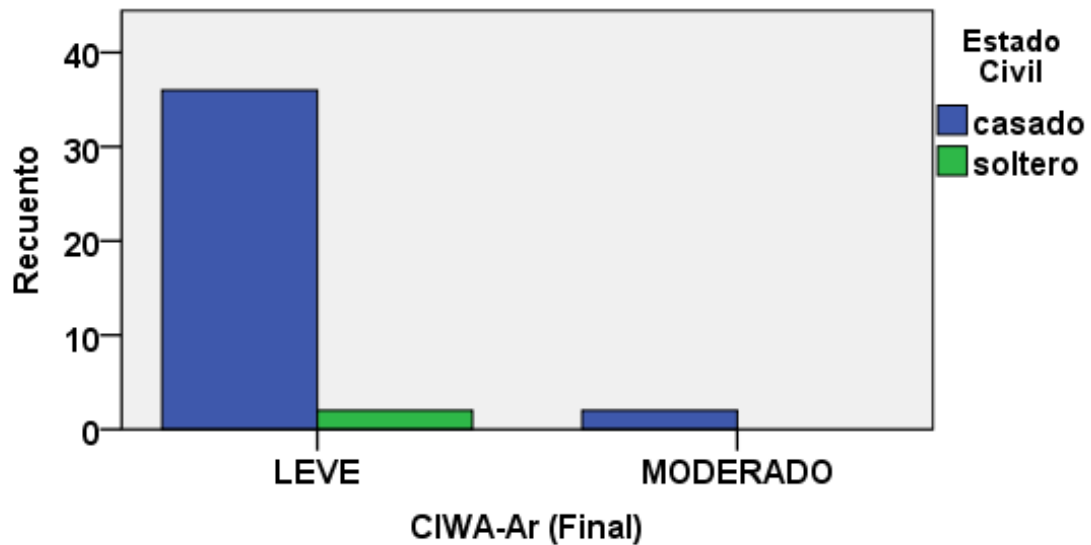


Figura 16. Distribución del estado de supresión ética de acuerdo a CIWA-Ar al final del tratamiento por estado civil (fuente archivo clínico).

Un análisis de las distribuciones de estado final CIWA-AR mediante la prueba Chi-cuadrada, muestra que no hay diferencias significativas entre el tratamiento 1 y 2 (Grafica 17), lo que nos dice que los dos tratamientos son igual de efectivos, sólo que el primer tratamiento presenta la ventaja de que el paciente se recupera en un solo día, mientras que con el tratamiento 2 puede extenderse hasta más de 2 días la hospitalización.

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
CIWA-Ar * Tratamiento	80	100,0%	0	0,0%	80	100,0%

CIWA-Ar*Tratamiento tabulación cruzada

			Tratamiento		Total
			TRATAMIEN 1	TRATAMIEN 2	
CIWA-Ar	LEVE	Recuento	37	38	75
		% dentro de Tratamiento	92,5%	95,0%	93,8%
	MODERADO	Recuento	3	2	5
		% dentro de Tratamiento	7,5%	5,0%	6,3%
Total		Recuento	40	40	80
		% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,213 ^a	1	,644		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,215	1	,643		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,500
N de casos válidos	80				

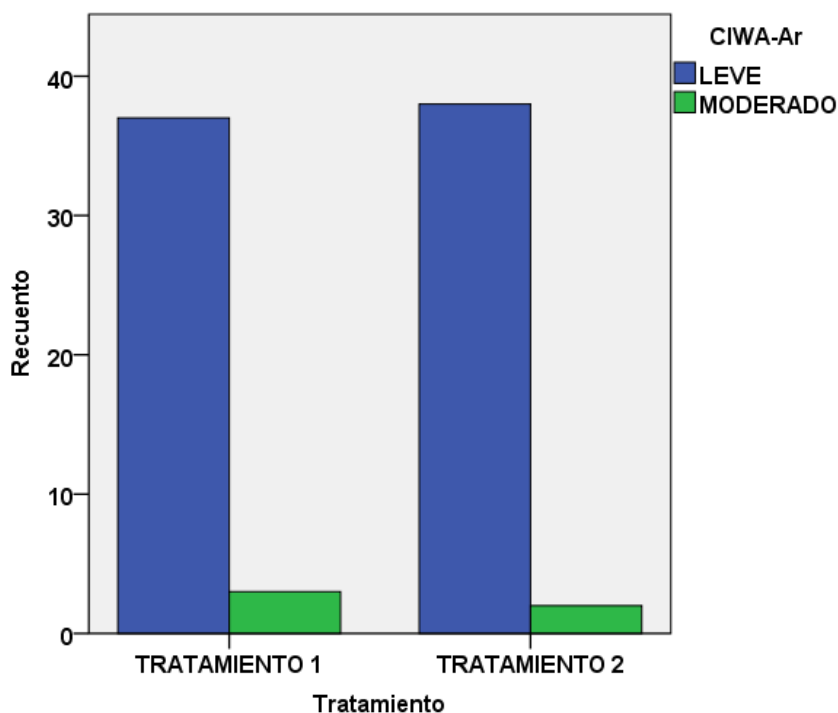


Figura 17. Distribución de los estados finales de los pacientes en estado de supresión ética de acuerdo a CIWA-Ar al final de ambos tratamientos (fuente archivo clínico).

IX. DISCUSION

En los tratamientos 1, que consiste en 10 miligramos de diazepam cada 10 minutos, y el 2 que consiste en 10 miligramos de diazepam cada 6 horas, se presentaron comportamientos similares en todas las variables. La edad y el estado civil no determinaron ninguna influencia en los tratamientos. El sexo no se analizó debido a que los pacientes de ambos tratamientos eran hombres. Se presentó una correlación pequeña pero estadísticamente significativa de las dosis suministradas con respecto al nivel del descenso de glucosa que presentaba el paciente al inicio del tratamiento. Al momento no existen reportes que relacionen la concentración de glucosa inicial en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y la dosis final de diazepam suministrada para su tratamiento. Algunos autores reportan un incremento en el riesgo de diabetes conforme se incrementa el nivel de CIWA-Ar y la cantidad de días que llevaban bebiendo pero no lo relacionan con la dosis final de diazepam para reestablecer al paciente (36). Además se encontró una correlación entre los días que llevaban los pacientes tomando y las dosis de Diazepam alcanzadas durante el tratamiento. Las correlaciones (0.781 y 0.861) se encontraron en ambos tratamientos, por lo que no tuvo influencia que tan espaciado se suministraran las dosis de Diazepam, estas se incrementaban conforme los pacientes llevaran más días tomando, lo cual hasta el momento no se ha reportado en la literatura. Se sabe que la intensidad del síndrome de abstinencia alcohólica o supresión alcohólica varía en función del grado de dependencia físico-metabólica del paciente al alcohol (dosis diaria, frecuencia, tiempo de evolución) y de la forma en que se produzca la disminución de la alcoholemia (brusca o paulatina), así como de la posible presencia de patologías intercurrentes o sobreañadidas (2). No obstante, en el presente estudio se encontró una dependencia de los días tomando con la dosis necesaria para estabilizar al paciente.

Los resultados finales de los tratamientos 1 y 2 fueron favorables y de acuerdo a los resultados de la prueba Chi-cuadrada no tuvieron independencia, por lo cual se consideran igual de efectivos, lo cual fue un resultado similar al reportado por Manikant y colaboradores (37). No obstante, el tratamiento 2 es más conservador y prolonga los síntomas del SAA durante el tratamiento y puede prolongar por días la recuperación. Aparte, prolongar el tratamiento espaciando las dosis de diazepam en una posición conservadora, que se basa en el evitar que sucedan eventos adversos comunes que pueden ocurrir con el diazepam que incluyen sedación, depresión respiratoria, hipotensión, amnesia anterógrada y posibles reacciones paradójicas como lo reporta Muzyk y colaboradores (38). De igual modo, el inicio de acción, la vida media y metabolismo del diazepam confieren un control inmediato y sostenido de los síntomas. Estas propiedades resultan en una estabilización más efectiva y con menos síntomas secundarios, lo cual está respaldado por ensayos de dosis equivalente que comparan diazepam oral con lorazepam oral (38,39).

X. CONCLUSIONES

El uso de diazepam puede ser un tratamiento efectivo para los pacientes que experimentan síndrome de abstinencia alcohólica. El rápido inicio del efecto de Diazepam produce una rápida reducción de los síntomas, mientras que su larga vida media de eliminación asegura las concentraciones terapéuticas de medicamentos durante varios días sin requerir más medicación. Esto se corroboró con el presente estudio, mostrando que el tratamiento temprano agresivo (10 mg cada 10 minutos) con carga de diazepam proporciona un tratamiento de síntomas específicos, minimizando el riesgo de submedicación y reduciendo sustancialmente los días de hospitalización del paciente.

XI. RECOMENDACIONES

Se necesitan estudios más amplios, que comparen la dosis intensiva versus el manejo desencadenado por los síntomas para respaldar el uso de una estrategia sobre otra.

Por nuestra parte, consideramos que el esquema intensivo es de fácil manejo y adecuada respuesta al paciente, siempre y cuando el médico vigile el estado de sedación acorde a las escalas de manera apegada y frecuente.

XII. Anexos

ANEXO A

CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised)

PACIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____
 _____ FECHA: _____ HORA: _____ FRECUENCIA CARDIACA: _____
 _____ TENSION ARTERIAL: _____

<p>NAUSEAS Y VOMITOS. "¿te sientes mal del estomago? ¿has vomitado? Observación: 0. Sin nauseas ni vómitos 1. Nauseas leves sin vómitos 4. Nauseas intermitentes con arcadas 8. Nauseas constantes y seco, con frecuentes arcadas.</p> <table border="1" data-bbox="252 1084 788 1124"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						<p>ALTERACIONES TACTILES ¿tiene usted alguna picazón, sensación de ardor o entumecimiento, sientes que se arrastra algo sobre o debajo de tu piel? 0. Ninguna 1. Muy leve sensación (punzante, ardiente, cosquilleo) 2. Ídem suave 3. Ídem moderado 4. Alucinaciones moderadas 5. Alucinaciones severas 6. Alucinaciones extremas 7. Alucinaciones continuas</p> <table border="1" data-bbox="810 1146 1347 1187"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					
<p>TEMBLOR. Los brazos extendidos y los dedos separados. Observación: 0. Sin temblor 1. No visible, puede sentir en la punta de los dedos 4. Moderado con los brazos extendidos. 7. Severo, incluso sin los brazos extendidos.</p> <table border="1" data-bbox="252 1680 788 1742"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						<p>ALTERACIONES AUDITIVAS. ¿Estás consciente de los sonidos a tu alrededor? ¿Son duras? ¿Le asustan? ¿Escucha cosas que usted sabe? 0. Ninguna 1. Muy leves sonidos secos o capaces de asustar 2. leve 3. moderada 4. Alucinaciones moderadas 5. Alucinaciones severas 6. Alucinaciones extremas 7. Alucinaciones continuas</p> <table border="1" data-bbox="852 1823 1353 1863"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					

<p>SUDOR. Observación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No visible 1. Palmas húmedas, sudor apenas visible 4. Sudor en la frente 7. Empapado <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table>						<p>ALTERACIONES VISUALES. Pregunte: ¿La luz es demasiado brillante? ¿Tiene un color diferente? ¿Le duelen los ojos? ¿Observa usted algunas cosas que le molestan?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguna 1. Muy leves 2. Leves 3. Moderadas 4. Alucinaciones moderadas 5. Alucinaciones severas 6. Alucinaciones extremas 7. Alucinaciones continuas <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table>					
<p>ANSIEDAD. Pregunte: ¿Usted se siente nervioso?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sin ansiedad, a gusto 1. Ligeramente inquieto 4. Moderadamente ansioso o vigilado 7. Ataque de pánico agudo, reacción esquizofrénica aguda o delirio. <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table>						<p>CEFALEA. Pregunte: ¿Su cabeza se siente diferente? ¿Se siente como si hubiera una banda alrededor de su cabeza? ¿Siente mareo o aturdimiento?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No presente 1. Muy leve 2. Leve 3. Moderada 4. Moderadamente severa 5. Severa 6. Muy severa 7. Extremadamente severa <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table>					
<p>AGITACION. Observación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Actividad normal 1. Algo hiperactivo, cambia de posición de vez en cuando 4. Moderadamente inquieto, cambia de posición frecuentemente 7. Cambio continuo de postura <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table>						<p>ORIENTACION Y FUNCIONES SUPERIORES. Pregunte: ¿Qué día es hoy? ¿Dónde estás? ¿Quién soy yo?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Orientado y puede sumar 1. No puede sumar, indeciso en la fecha 2. Desorientado temporalmente (< 2 días calendario) 3. Mayor desorientación temporal (> 2 días) 4. Desorientación en lugar y/o en persona 					

PUNTAJE TOTAL CIWA-Ar:

--	--	--	--	--

PUNTAJE MAYOR POSIBLE 67

<p>Puntuaciones menores de 8 indican supresión leve, de 8 a 10 indican supresión leve a moderada, de 11 a 19 indican supresión moderada (marcada autonómica); y de 20 o mayores indican supresión etílica severa (inminente delirium tremens)</p>

ANEXO B

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Pachuca, Hidalgo a _____ de _____ del _____

Por medio de la presente hago constar que de manera voluntaria seré participe del proyecto de investigación titulado "EFECTIVIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE SUPRESIÓN ETÍLICA EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA".

El objetivo del estudio es determinar la efectividad del diazepam en el tratamiento de supresión etílica moderada a severa.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en ser observado como paciente durante el tratamiento mediante diazepam durante el período agudo de supresión etílica y evaluación en base a la escala de CIWA-Ar.

Declaro que se me ha informado ampliamente, que el estudio en el que participaré tiene un riesgo mayor al mínimo y que existen riesgos, inconvenientes o molestias, que los beneficios del tratamiento superan ampliamente los riesgos, así como mi participación traerá potenciales beneficios derivados del estudio, los cuales consisten en conocer la eficacia del tratamiento en base diferentes esquemas de dosificación de diazepam para la supresión etílica moderada a severa dentro del servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

El investigador principal se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee yo, o en su defecto, mi apoderado legal, acerca de él estudio.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en la institución.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se me ha comprometido a proporcionarme información sobre los resultados de la encuesta durante el transcurso de la misma, aunque esta pudiere cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

En el entendido que de encontrarse alteraciones de la supresión etílica en mí persona, recibiré información por parte del encuestador de lo que esto constituya en mi salud y las posibilidades de tratamiento del mismo.

A t e n t a m e n t e

NOMBRE Y FIRMA DEL VOLUNTARIO

TESTIGO: NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO: NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO (INVESTIGADOR)

Dr. Omar Neri Álvarez Tel. (044) 7712880680
Dirección: Primer Cerrada del Cuarzo No. 819, Fracc. Colinas de Plata.
Mineral de la Reforma, Hidalgo
En caso de duda comunicarse a investigador principal.

Dr. Sergio Muñoz Juárez (Presidente del comité de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca)
Dirección: Carretera Pachuca-Tulancingo 101 col Ciudad de los Niños, Pachuca Hidalgo,
Teléfonos 01 771 71 3 7355 // 01 771 71 4 24 75 // 01 771 71 7 0525.

XIII. Bibliografía

1. Torres ABM, Zarate MDJG, León U, Jacinto KCRH, & Urbina DEH. La evaluación psicofisiológica de ansiedad en el síndrome de abstinencia alcohólica: estudio de caso. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 2017; 20(1): p. 115-138.
2. de Osma FJHG, Arnedillo JJM, Peris MV. Programa de tratamiento de la dependencia alcohólica. Ediciones Díaz de Santos ed. Madrid; 1998.
3. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F. Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Drugs*. 2015; 75(4): p. 353-365.
4. Guerrero-López CM, Muños-Hernández JA, Sáenz de Miera-Juárez B, Pérez-Núñez R, Reynales-Shigematsu LM. Impacto del consumo nocivo de alcohol en accidentes y enfermedades crónicas en México. *Salud Pública de México*. 2013; 55(2): p. S282-S288.
5. CONADIC SSA. Análisis del Consumo de Sustancias en México. Ciudad de México: Secretaría de Salud, Comisión Nacional Contra las Adicciones; 2015.
6. Reyna-Ramírez MJ. Asociación de la supresión etílica grave por CIWA y la presencia de sangrado de tubo digestivo alto Ciudad de México: UNAM Tesis de especialidad en Medicina Interna; 2015.
7. Carcaño-Calderón L, Ramos-Penafiel CO, Salcedo-Roldán M, Díaz-Estrada I, Galván-Flores F, Duran-Guzmán R, et al. Factor analysis and correlation between CIWA-Ar protocol and biochemical-hematic profile in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Revista Médica Del Hospital General De México*. 2015; 78(4): p. 155-161.
8. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol Withdrawal Syndrome. *Critical Care Clinics*. 2012; 28(4): p. 549–585.
9. Biermann T BDRU. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor expression in peripheral blood of patients undergoing alcohol withdrawal. *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114(8): p. 1081–1084.
10. Lutz U. Alterations of homocysteine metabolism among alcohol dependent patients—clinical, pathobiochemical and genetic aspects. *Current Drug Abuse Reviews*. 2008; 1(1): p. 47–55.
11. Barr C, Newman T, Lindell S. Interaction between the serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Archives of General Psychiatry*. 2004;: p. 1146–1152.
12. Carpenito-Moyet L.J. *Nursing Care Plans & Documentation: Nursing Diagnoses and Collaborative Problems* Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2009.
13. Calixto E. GABA withdrawal syndrome: GABAA receptor, synapse, neurobiological implications and analogies with other abstinences. *Neuroscience*. 2016; 313: p. 57-72.

14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
15. Bermúdez RM, Otero AE, Tomé S. Para el diagnóstico se debe establecer la relación temporal y del síndrome de abstinencia alcohólica. *Medicine*. 2016; 12(10): p. 583-590.
16. González-Valles V. Estudio descriptivo de las desintoxicaciones de alcohol en un servicio de medicina interna. *Adicciones*. 2008; 20(4): p. 377-386.
17. Kalabalik J. Use of Dexmedetomidine in the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *International Journal of Critical Care and Emergency Medicine*. 2015; 1(1): p. 1-5.
18. Monteiro-Maristela G. Alcohol y Atención Primaria de la Salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas Washington: Organización panamericana de la Salud; 2008.
19. Consejo de Salubridad General. Manejo del síndrome de abstinencia alcohólica en el adulto, en el primer nivel de atención, Guía de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud; 2013. Report No.: SS-097-08.
20. Rodríguez HA. Validación de la escala CIWA-Ar como escala predictora y diagnóstica de delirium tremens en pacientes con supresión etílica CD México: Tesis de Especialidad en Medicina Interna, UNAM; 2012.
21. Flynn Makic MB. Alcohol Withdrawal Syndrome. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2017; 32(2): p. 140-141.
22. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008; 79: p. 854-862.
23. Mainerova B, Prasko J, Latalova K. Alcohol withdrawal delirium—diagnosis, Alcohol withdrawal delirium—diagnosis. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2013; 157: p. 1-9.
24. Hemphill III J, Smith WS, Gress DR. Neurologic critical care, including hypoxic-ischemic encephalopathy, and subarachnoid hemorrhage. In Kasper D, Fauci A, Hauser S, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. . New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
25. Thomson AD, Marshall EJ, Bell D. Time to act on the inadequate management of Wernicke's encephalopathy in the UK. *Alcohol Alcohol*. 2013; 48: p. 4-8.
26. Li SF, Jacob J, Feng J. Vitamin deficiencies in acutely intoxicated patients in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008; 26(7): p. 792-795.
27. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. Treatment of severe alcohol withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016; 50(5): p. 389-401.
28. Long D, Long B, Koyfman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017; 35(7): p. 1005-1011.

29. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(9).
30. Monte-Secades R, Rabuñal-Rey R. Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. *Galicia Clínica*. 2011; 72(2): p. 51-64.
31. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R, et al. Alcohol withdrawal delirium-diagnosis, course and treatment. *Biomedical Papers*. 2015; 159(1): p. 044-052.
32. Reyna Ramirez MJ. Asociación de la supresión etílica grave por CIWA y la presencia de sangrado de tubo digestivo alto México: Tesis de especialidad en Medicina Interna, UNAM; 2015.
33. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F. Alcohol withdrawal syndrome: Symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting. *Alcohol and Alcoholism*. 2011; 46(3): p. 318-323.
34. Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, Pizon AF, Kane-Gill S. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015; 154: p. 296-299.
35. Davila E, Davila E, Jurczuk I, Melgar E, Romero A. Protocolo de tratamiento del Síndrome de Abstinencia Alcohólica. *Alcmeon*. 2008; 14(3).
36. Pach D, Radomska M, Groszek B, Hydzik P, Gilis-Januszewska A, Pach J. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome. *Przegląd Lekarski*. 2014; 71(9): p. 469-474.
37. Manikant S TBCB. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state. *Indian Journal of Medical Research*. 1999; 98: p. 170–173.
38. Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, Embury ER, Jones SR. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *The American journal on addictions*. 2013; 22(2): p. 113-118.
39. O'Brien JE, Meyer RE, Thoms DC. Double-blind comparison of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Current Therapeutic Research*. 1983; 34: p. 825–831.
40. 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: p. 329–334.