

Uso de marcadores bioquímicos para valoración de riesgo de crisis convulsivas en el síndrome de supresión etílica

Alberto Melchor López,¹ Leonila Rosa Díaz Martínez,² Julia Moreno³

Artículo original

SUMMARY

Withdrawal signs and symptoms are frequently minor but can develop into a severe, even fatal, condition. Clinical manifestations of the AWS begin as soon as the alcohol consumption is interrupted or diminished after a long period of ingestion of great quantities of alcohol. The clinical manifestations include symptoms of autonomic hyperactivity, like sweating, tachycardia over 100 bpm, tremor, insomnia, nausea or vomiting, transitive visual, tactile, or hearing hallucinations, or even illusions, psychomotor agitation, anxiety and epileptic crisis.

Objective

Our aim is to assess the usefulness of several biochemical markers and the risk of seizures associated with alcohol withdrawal.

Methods

This study included 52 inpatients which were assessed with the Ciwa-Ar scale in order to determine the severity of the withdrawal. They were assessed too with the AUDIT scale to determine the risk and abuse of the intake of alcohol. We also obtained a blood sample to determine the levels of several biomarkers (AST, ALT, GGT, FA, HOMOCISTEINE, and MCV). We compared the two groups (patients with seizures vs. patients without seizures). Student T and Mann Whitney's U tests, and ROC curves were applied.

Results

We observed a statistical difference between the groups in the levels of alkaline phosphatase. The levels were higher in patients without seizures (148.8 ± 69.58 UI) compared with the patients with seizures (113 ± 55.1 UI). No differences were observed in other groups.

Conclusion

The patients with higher levels of alkaline phosphatase had major risk of seizures. There were no elevations in the serum level of homocysteine in both groups.

Key words: Withdrawal, biochemical marker, seizures.

RESUMEN

El síndrome de supresión etílica (SSE) incluye tanto una variedad de signos y síntomas orgánicos y cambios conductuales como modificaciones en la actividad electrofisiológica del Sistema Nervioso Central. No existen estudios clínicos que evalúen el uso de biomarcadores en pacientes con comorbilidades agudas, convulsiones ni *delirium tremens*, así que su utilidad en estos casos no ha sido valorada.

Objetivo

Nuestro objetivo es el de valorar el uso de diversos marcadores bioquímicos para determinar el riesgo de convulsiones en el síndrome de supresión etílica.

Material y métodos

Este estudio incluyó a 52 pacientes, evaluados a su ingreso con la escala Ciwa-Ar para determinar la gravedad de la supresión y la escala AUDIT para detectar riesgo y abuso en el consumo de alcohol. También se tomó una muestra sanguínea para determinar los niveles séricos de los biomarcadores (AST, ALT, GGT, FA, HOMOCISTEINA, VCM). La muestra se dividió en dos grupos (pacientes que convulsionaron vs. pacientes que no convulsionaron). Se utilizó la t de Student y U de Mann Whitney, así como curvas COR para determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores, así como la correlación de Pearson.

Resultados

La única diferencia significativa entre ambos grupos estuvo dada por la fosfatasa alcalina, cuyos niveles fueron más altos en los pacientes que no presentaron crisis convulsiva (148.8 ± 69.58 UI) que en aquellos que las presentaron (113 ± 55.1 UI). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los biomarcadores.

Conclusiones

Los niveles bajos de fosfatasa alcalina traducen un riesgo mayor de presentar crisis convulsivas. No hubo elevación de los niveles de homocisteína en ninguno de los grupos.

Palabras clave: Supresión, biomarcador, convulsiones.

¹ Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Departamento de Rehabilitación, INPRFM.

³ Laboratorio, INPRFM.

Correspondencia: Dr. Alberto Melchor López. José J Jasso 36, Int. 203 A, col. Moctezuma 1^o Sección, Venustiano Carranza, 15500, México, DF. E-mail: dralbertomelchor@gmail.com

Recibido primera versión: 25 de agosto de 2011. Segunda versión: 20 de diciembre de 2011. Tercera versión: 27 de febrero de 2012. Aceptado: 30 de abril de 2012.

INTRODUCCIÓN

La dependencia al alcohol continúa siendo un problema de salud pública mayor y entre sus muchas consecuencias médicas asociadas está el bien caracterizado síndrome de supresión etílica. Los signos y síntomas son frecuentemente menores pero pueden ser intensos e incluso fatales. Las complicaciones médicas de la dependencia al alcohol se presentan hasta en un 15 a 20% de los pacientes hospitalizados en la atención primaria.¹⁻⁴

En México el abuso en el consumo de alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública.⁴ Esta situación se pone de manifiesto a partir de las estimaciones del consumo *per capita*, que reflejan incrementos importantes particularmente en la población joven. Por otro lado, y de acuerdo con los estudios que se han hecho sobre los patrones de consumo en la población general, se sabe que un porcentaje de la misma es abstemia; otro, consume alcohol en forma moderada, y que un reducido porcentaje bebe en forma consuetudinaria. No obstante, una parte importante de la población adulta, si bien ingiere alcohol con poca frecuencia, en cada ocasión de consumo llega a la embriaguez.⁴ Las implicaciones o consecuencias derivadas de esa situación dependen en gran medida del patrón de consumo de alcohol.⁵

Las manifestaciones del SSE sobrevienen luego de interrumpir o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol, aproximadamente de seis a 24 horas después del último periodo de ingesta. El cuadro clínico incluye síntomas de hiperactividad autonómica como sudoración o pulsaciones mayores de 100 por minuto, aumento del temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones; agitación psicomotora, ansiedad y crisis epilépticas, que en realidad son un reajuste homeostásico del Sistema Nervioso Central, que es una neuroadaptación que ocurre después de una intoxicación prolongada con alcohol.⁶⁻¹⁴ La historia clínica y el examen físico del paciente establecen el diagnóstico y la gravedad del SSE. Para poder llevar a cabo un adecuado diagnóstico se debe hacer hincapié en la cantidad de alcohol ingerida, los antecedentes previos de SSE, el tiempo desde que suspendió la ingesta de alcohol, la presencia de patologías médicas o psiquiátricas agregadas y el abuso de otras drogas.^{15,16}

Se han buscado variables clínicas que independientemente se correlacionen con el SSE y su gravedad, así como la cuantificación del riesgo de las complicaciones de una manera clínicamente útil, como la ingesta de una bebida por la mañana, un puntaje Ciwa-ar mayor o igual a 10, una aspartato aminotransferasa sérica (AST) mayor de 80 U/l, el uso previo de benzodiacepinas, la mención del propio paciente de los síntomas de *delirium tremens* y una participación previa en dos o más programas de tratamiento para alcohólicos.¹⁷⁻²⁸

Un nivel elevado de AST y de alanino-aminotransferasa (ALT) en el alcohólico o gran bebedor indican daño orgánico. El uso combinado de los exámenes mejora de manera significativa la información proporcionada por un marcador sérico.^{29,30} Una relación AST/ALT mayor a 1.5 puede ser considerada como altamente sugestiva de daño hepático.³¹⁻³³ Aún mejor, la discriminación entre el origen alcohólico o no alcohólico del daño hepático puede ser lograda por la determinación de la relación de GGT con la fosfatasa alcalina (FA).³⁴ Si la razón es mayor a 1.4 la especificidad del hallazgo a favor del daño hepático es del 78%.³⁵ También se sabe que existen otros factores que prolongan la duración y la gravedad del SSE, como los niveles de fosfato (-PO₄),³⁶ que contribuyen a la adicción (factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF);³⁷ la presencia de *delirium tremens*, los elevados niveles de dopamina y hormona del crecimiento inducidos por apomorfina, las crisis convulsivas y los niveles de homocisteína.^{38,39}

Como se mencionó líneas más arriba, el consumo de alcohol no es reportado de la manera adecuada en los hospitales generales cuando los pacientes alcohólicos son internados por alguna enfermedad aguda. Para los individuos que se encuentran internados ahí se presenta un periodo de abstinencia forzada con potencial complicación del SSE con posibles amenazas para la vida. La detección temprana del uso de alcohol es benéfica para el paciente (y para las instituciones de salud). Actualmente se tiene documentado que el uso de diversos marcadores séricos: gammaglutamil-transpeptidasa (GGT), alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (FA) y el volumen corporcular medio (VCM) pueden ayudar a identificar de manera temprana a los pacientes que presentarán el SSE, al ser combinados con una escala de medición clínica como la AUDIT (Alcohol use Disorders Identification Test, por sus siglas en inglés).^{40,41}

Bajo este principio se asume que el uso de marcadores séricos en el SSE es de utilidad en la determinación de la presentación de crisis convulsivas dado que hay una relación entre dichos marcadores y la gravedad de los síntomas, así como en la cantidad de alcohol ingerida y que por lo tanto revelarán el daño al hígado. Ahora bien, no existen trabajos que hayan valorado específicamente la utilización de la escala Ciwa-ar con marcadores séricos para la determinación de la gravedad del SSE así como el riesgo para la presentación de crisis convulsivas, por lo que se ha cuestionado su utilización en estos casos. En este estudio se utilizó a la GGT, AST, ALT, FA, VCM y -PO₄, además de homocisteína, para determinar la presentación de crisis convulsivas asociadas al SSE de acuerdo a la valoración de la severidad de la escala Ciwa-ar y la escala AUDIT. De esta manera se pretende que con la accesibilidad de dichos marcadores en hospitales generales se facilitará la aplicación de dicha correlación junto con la escala CIWA-ar y así valorar el riesgo de aparición de crisis convulsivas asociadas al síndrome de supresión etílica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal analítico realizado en el Hospital General de Balbuena de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se incluyeron pacientes consecutivos que cumplieran con la definición del SSE y a los cuales se les dividió en dos grupos para su análisis (pacientes con SSE y crisis convulsivas *vs.* pacientes con SSE sin crisis convulsivas). Todos los pacientes, sin excepción, firmaron un consentimiento informado (o bien, sus familiares en caso de que el paciente no se encontrara en condiciones de firmar). Todos los pacientes fueron evaluados con la aplicación de la escala CIWA-Ar y AUDIT. Posteriormente se extrajeron 10mL de sangre, se centrifugó y se obtuvo plasma el cual fue analizado para determinar los niveles de cada biomarcador (AST, ALT, FA, GGT, FA, VCM y homocisteína). Todos los resultados se obtuvieron con espectrofotometría, a excepción del VCM el cual se obtuvo con citometría de flujo. Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables demográficas mientras que para la comparación entre los dos grupos se utilizó la T de Student para variables paramétricas y la U de Mann Whitney para las no paramétricas, así como curvas COR para determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores y la correlación de Pearson cuando se encontraban diferencias estadísticamente significativas. Los análisis fueron hechos con el programa estadístico SPSS Ver. 19.0

RESULTADOS

Se analizó un total de 52 pacientes, de los cuales 23 presentaron crisis convulsivas y 29 no las presentaron. La edad promedio de los pacientes que presentaron crisis convulsivas fue de 43.6 años ($DE \pm 9.8$) y la de los que no las presentaron fue de 44.3 años (± 11.6). La edad promedio general fue de 44 años ($DE \pm 10.78$). En cuanto a la edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos ($p=.822$). Por sexo, sólo hubo dos mujeres en el presente estudio y ninguna de ellas presentó crisis convulsivas. En cuanto a las características del tiempo de alcoholismo, los pacientes con crisis convulsivas tuvieron un alcoholismo de más años (22 ± 11.8) que los que no las sufrieron (19.82 ± 9.38), sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.33$). En cuanto a los días de consumo, los pacientes que presentaron crisis convulsivas bebieron menos días (164.74 ± 224) que los que no (169.79 ± 322), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.95$).

Respecto a los marcadores bioquímicos, la AST fue mayor en los pacientes que no convulsionaron (264.8 UI), que en los que convulsionaron (219.4UI), sin tener una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.636$) entre ambos grupos. Se resumen los datos obtenidos en el cuadro 1.

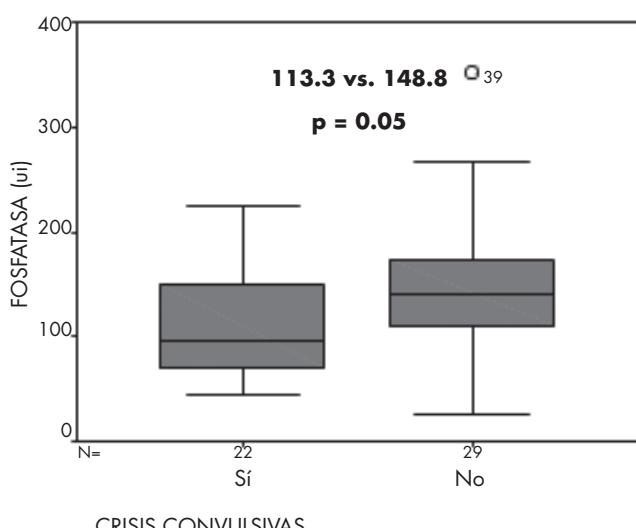
De acuerdo con los resultados obtenidos, el único marcador que resultó significativo fue la fosfatasa alcalina, por lo cual se realizó una correlación de Pearson, con un coeficiente

Cuadro 1. Resumen de resultados obtenidos para los marcadores bioquímicos. Los resultados se expresan en medias \pm desviación estándar, así como valores de p

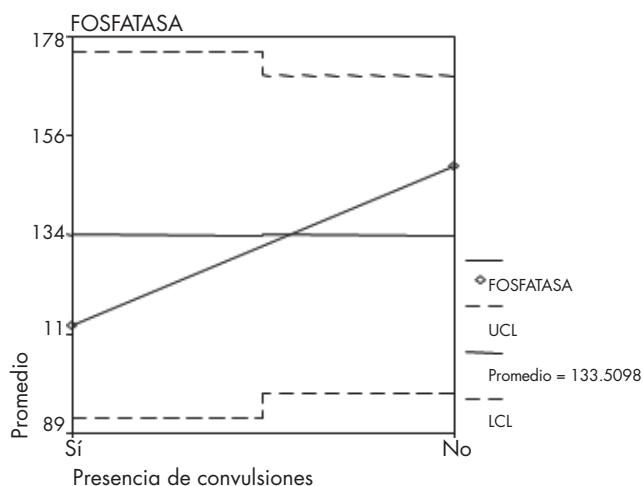
Marcador	Media (\pm DE)	Diferencia entre grupos p
	Convulsión	
AST(UI)	219.40 (176.50)	0.636
	264.80 (419.70)	
ALT (UI)	91.00 (56.40)	0.965
	93.00 (149.00)	
GGT (UI)	454.60 (459.60)	0.692
	505.50 (446.68)	
VCM (fL)	99.68 (6.10)	0.648
	98.56 (10.10)	
Fosfato (mEq)	2.75 (1.10)	0.064
	2.18 (0.99)	
Fosfatasa (UI)	113.30 (55.10)	0.050
	148.80 (69.58)	
AST / ALT	2.50 (1.30)	0.110
	3.30 (1.80)	
GGT / FA	3.80 (2.78)	0.470
	3.30 (1.80)	
Homocisteína	14.46 (16.40)	0.995
	14.49 (11.87)	

de .27, lo que traduce una correlación pobre. Se procedió a realizar también una curva ROC para fosfatasa alcalina, con un área bajo la curva de 0.334 correspondiendo a un punto de corte de sensibilidad de 0.75 con una especificidad de 0.8, con los valores de fosfatasa de 148UI/dL para los pacientes sin crisis convulsivas y de 113UI/dL para los sujetos con ellas.

El gráfico de cajas para la fosfatasa muestra que los promedios en ambos grupos son distintos y que muestran una diferencia estadísticamente significativa (gráfica 1).



Gráfica 1. Gráfica de cajas en donde se observa la diferencia de medias en los niveles séricos de fosfatasa alcalina entre ambos grupos. Los resultados se expresan en UI/ml.



Gráfica 2. Comparación de medias para ambos grupos en los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Se muestra el promedio para ambos grupos así como el promedio general. Se observa una pendiente positiva.

La gráfica 2 muestra los datos promedio para ambos grupos para fosfatasa, en donde se observa claramente una pendiente positiva. Se observa que son mayores los niveles de fosfatasa en pacientes que no presentaron crisis convulsivas que en aquellos que sí las presentaron.

Para la homocisteína, en ambos grupos los promedios no muestran diferencias e incluso, se ubican dentro del límite alto para homocisteína en la población general.

También se analizaron algunas variables hematológicas y clínicas, dado que éstas son afectadas por el consumo de alcohol, obteniéndose los siguientes resultados: número de plaquetas, cuyo valor promedio en los pacientes con crisis convulsivas fue de 100 609 contra 100 134 para los que no convulsionaron, sin diferencia estadísticamente significativa, con una p de .986. Para la hemoglobina, los valores promedio fueron de 13.64 (± 2.9) para los que convulsionaron y de 12.38 (± 2.89) para los que no convulsionaron, con una p de .134. El número de leucocitos promedio fue de 8.1 (± 3.5) para los que presentaron crisis convulsivas y de 8.27 (± 4.04) para los que no convulsionaron, con una p de 0.885. El número de neutrófilos promedio para los que presentaron crisis convulsivas fue de 6.29 (± 3.3) y de 6.35 (3.2) para los que no convulsionaron, con una p de 0.95. Para el número de linfocitos, el valor promedio en los pacientes que presentaron crisis convulsivas fue de 298.78 (± 364) mientras que para los que no convulsionaron fue de 237.74 (± 302), con una p de .51. Para las variables clínicas se obtuvo que respecto de la presión arterial sistólica, la media fue de 129mmHg (± 17.9) en los pacientes con crisis convulsivas y de 123.4mmHg (± 20.22), con una p de .31 para los otros. La presión arterial diastólica promedio para los pacientes con crisis convulsivas fue de 84.1mmHg (± 12.9) y de 81.0mmHg (± 12.34) para los que no presentaron crisis convulsivas, con una p de 0.39. Para la presión arterial

media, los resultados de los pacientes con crisis convulsivas fueron de 101.1mmHg (± 12.6) y de 96.16mmHg (± 13.8), con una p de 0.196. La frecuencia cardíaca promedio en los pacientes con crisis convulsivas fue de 92 latidos/min (± 11.6) mientras que para los que no presentaron crisis convulsivas fue de 95.2 latidos/min (± 11.3), con una p de .334. En cuanto a la temperatura promedio, los pacientes con crisis convulsivas mostraron 36.9°C (± 0.72) y su contraparte 36.7°C ($\pm .71$), con una p de 0.193.

También se utilizó la U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Se analizó por tipo de bebida y el riesgo de presentación de crisis convulsivas, dividiéndose en fermentados y destilados, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Se aplicó el mismo criterio estadístico para el antecedente de internamientos previos y su riesgo de presentación de crisis convulsivas, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($p=.366$). De la misma manera se estudió la relación con el hábito de beber por las mañanas, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.953$).

DISCUSIÓN

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones casi 27 millones de mexicanos presentan riesgo en su consumo de alcohol; de ellos 4 168 063 cumplen con los criterios de dependencia al alcohol; de éstos, tres y medio millones (3 497 946) son hombres y poco más de medio millón (670 117), mujeres. Este sector en particular suele presentar el síndrome de supresión etílica y por lo tanto presenta un mayor riesgo de sufrir complicaciones (tanto intrahospitalarias como extrahospitalarias). El grupo de pacientes estudiados presenta una edad promedio de 44 años, lo que demuestra que el alcoholismo afecta a un grupo importante de la sociedad mexicana en edad económicamente activa. Este tipo de pacientes presentan una dependencia al alcohol sumamente grave, como lo demuestra que casi todos ellos tenían una escala AUDIT superior a 25 (promedio para ambos grupos de 27 puntos). Para la gravedad de la supresión, la mayoría de los pacientes tuvo una escala Ciwa-Ar superior a los 14 puntos, tanto con crisis convulsivas como sin ellas, lo que los ubica en un grado de supresión grave. El resto de los pacientes presentó una supresión moderada (9) y leve (2).

En cuanto a las variables sociodemográficas, sólo hubo dos mujeres en el estudio y ninguna de ellas presentó crisis convulsivas, haciendo una proporción hombre: mujer de 7 a 1, una proporción similar a la de consumo de alcohol en la población en general de acuerdo a la ENA 2008.

De acuerdo al tiempo de consumo excesivo, los pacientes que convulsionaron tenían en promedio un mayor tiempo (22 vs. 19.8 años) de consumo que aquellos que no convulsionaron, lo que no se asoció con un mayor ries-

go de crisis convulsivas. También se midió el número de días de consumo previos al internamiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaron CC para ambos casos, ya que todos los bebedores tuvieron una cantidad de días similares de consumo, sin que esto representara un mayor riesgo de crisis convulsivas.

De todos los marcadores bioquímicos medidos, sólo uno de ellos mostró una diferencia estadísticamente significativa: la fosfatasa alcalina, la cual tuvo una *p* de 0.05. El resto de los marcadores bioquímicos no presentó diferencia alguna entre ambos grupos de pacientes. De hecho, al contrario de lo que se publicó en otro estudio (Bleich, 2006) en donde se observó que los niveles de homocisteína se elevan en los pacientes con supresión etílica y crisis convulsivas, en nuestro estudio los valores de este biomarcador se encontraban ligeramente por encima del valor alto de la población general, por lo cual podemos observar que este biomarcador, por lo menos en la población estudiada, no está asociado al incremento en el riesgo de presentación de crisis convulsivas tras la supresión etílica.

El siguiente biomarcador, el fosfato, tuvo una diferencia importante entre los pacientes que no convulsionaron y los que sí, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa, siendo discretamente mayor en los pacientes que presentaron crisis convulsivas, lo que se traduce como una supresión etílica más grave, a diferencia de lo observado por Lozano (2004) en donde se asoció con un trastorno de mayor gravedad.

Al observar el comportamiento de la fosfatasa, en nuestro estudio se puede ver que los pacientes con niveles elevados de esta enzima no convulsionaron, lo que nos podría hablar de que la elevación podría estar asociada a una reserva hepática mayor y a un factor, aún no determinado, de protección contra las crisis convulsivas, o incluso que el paciente con convulsiones puede tener un daño hepático mayor con una disminución en la producción de las enzimas hepáticas y que esto lo predisponga por algún mecanismo a tener un mayor riesgo de crisis convulsivas. El resto de los marcadores, incluso la gama glutamil transpeptidasa, así como los índices de discriminación GGT/FA y AST/ALT y el volumen corporcular medio no mostraron una diferencia estadísticamente significativa.

En nuestro estudio, y de acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir que no existen marcadores bioquímicos séricos que incrementen el riesgo de presentar crisis convulsivas en los pacientes con supresión etílica a excepción de la fosfatasa alcalina, en donde se observó una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes con crisis convulsivas, siendo mayor en los pacientes que no sufren de convulsiones que en los que sí las padecen. El incremento en los niveles séricos de homocisteína no representó en este estudio un riesgo mayor de crisis convulsivas en los pacientes con supresión etílica.

AGRADECIMIENTOS

A la bioquímica Guadalupe López, adscrita al Laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y al doctor Juan Agustín Parra Rojas, adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Balbuena.

REFERENCIAS

1. Lozano Nuevo JJ, Hernández Gaeta D. Concentraciones séricas de fosfato como factor implicado en la duración y gravedad del síndrome de supresión etílica. *Med Int Mex* 2004;20(1):183-190.
2. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med* 2006;31(2):157-163.
3. Addolorato G, Leggio L, Agabio R, Colombo G et al. A new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clinical Practice* 2006;60(8): 1003-1008.
4. Medina-Mora M. SSA, INEGI, INPRMF, INSP; Encuesta Nacional de Adicciones de 2008 (ENA 2008). México; 2009.
5. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, DeLorenzi G, Parente A et al. Suppression of alcohol delirium tremens by Baclofen administration: A case report. *Clinical Neuropharmacology* 2003;26(5):258-262.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: 1994; pp:198-199.
7. Bar K-J, Boettger MK, Neubauer R, Groteluschen M et al. Voss, Andreas heart rate variability and sympathetic skin response in male patients suffering from acute alcohol withdrawal syndrome. *Alcoholism Clinical Experimental Research* 2006;30(9):1592-1598.
8. González LP, Veate LM, Tichu MK et al. Alcohol withdrawal and kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Exper* 2001;25:1975-2015.
9. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, Savolainen MJ. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(8):953-961.
10. Salaspuro M. Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. *Enzyme* 1987;37(1-2):87-107.
11. Ceccanti M, Sasso GF, Nocente R, Balducci G et al. Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcoholism*
12. Dolman JM, Hawkes ND. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients. *Alcohol Alcoholism* 2005;40(6):515-519.
13. Ferreira González L, Escala CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol) Evaluación del Síndrome de Abstinencia Alcohólica; Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A Coruña.
14. Foy A, March S, Drinkwater V. Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12(3):360-364.
15. Hecksel KA, Bostwick J, Jaeger T, Cha SS. Inappropriate use of symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal in the general hospital. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83(3):274-279.
16. Huang M-Ch, Chen Ch-H, Chen Ch-H, Liu Sh-Ch et al. Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal. *Alcohol Alcoholism* 2008;43(3):241-245.
17. Holbrook A, Pharm D, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ Canadian Medical Association J* 1999;160(5):649-655.
18. Bleich S, Bayerlein K, Hillemacher T, Degner D et al. An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol withdrawal seizures. *Epilepsia* 2006;47(5):934-938.
19. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome: results of a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1989;149:1089-1093.
20. Hollbrook A, Crowther R, Lotter A et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160(5):675-680.

21. Jennings-Ingle S. BSN Sobering up to alcohol withdrawal syndrome. *LPN* 2007;3(5):40-48.
22. Reoux J, Miller K. Routine Hospital Alcohol Detoxification Practice Compared to Symtom Triggered Management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). *American J Addictions* 2000;9: 135-144.
23. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY et al. Antiglutamatergic Strategies for Ethanol Detoxification: Comparison with placebo and diazepam. *Alcoholism Clinical Experimental Research* 2007;31(4):604-611.
24. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008;79(8):854-862.
25. Pittman B, Gueorguieva R, Krupitsky E, Rudenko AA et al. Multidimensionality of the alcohol withdrawal symptom checklist: A factor analysis of the alcohol withdrawal symptom checklist and CIWA-Ar. *Alcoholism Clinical Experimental Research* 2007;31(4):612-618.
26. Saitz R, O'Malley S. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81:881-907.
27. Saunders JB, Janca A. Delirium tremens: its etiology, natural history and treatment. *Curr Opinion Psychiatry* 2000;13:629-633.
28. Shaw et al. Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectiveness of supportive care. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:382-387.
29. Stappaerts CH, Barnas C, Falk M, Guenther V et al. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome-validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A). *J Addiction* 1994;89(10):1287-1292.
30. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-1357.
31. Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(5):1100-1102.
32. No se muestran los autores. Alcohol withdrawal syndrome: how to predict, prevent, diagnose and treat it. *Prescrire Int* 2007;16(87):24-31.
33. Kraemer KL, Mayo-Smith MF, Calkins DR. Independent clinical correlates of severe alcohol withdrawal. *Substance Abuse* 2003;24(4):197-209.
34. Das SK, Dhanya L, Vasudevan DM. Biomarkers of alcoholism: an updated review *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(2):81-92.
35. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 4):41.
36. Hillemacher T, Frielings H, Bayerlein K, Wilhelm J et al. Biological markers to predict previous alcohol withdrawal seizures: a risk assessment *J Neural Transm* 2007;114(2):151-154.
37. Sakutata H, Suzuki T, Yasuda H, Ito T. Beverage-specific effects of ethanol consumption on its biological markers *Clin Chem Lab Med* 2008;46(5):699-702.
38. Onni Niemelä. Biomarkers in alcoholism *Clinica Chimica Acta* 2006;364:167-171.
39. Lech Chrostek A, Bogdan Cylwik A, Maciej Szmikowski A, Walenty Korcz. The diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence *Clinica Chimica Acta* 2006;364:167-171.
40. Sáiz PA, G-Portilla MP, Paredes MAB, Bascárán MT. Instrumentos de evaluación en alcoholismo. *Adicciones* 2002;14(Supl. 1).
41. Tilman W, Rolf-Deter K, Bettina B. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcoholism* 1997;32(6):753-760.

Artículo sin conflicto de intereses