



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA "RAMON DE LA FUENTE
MUÑIZ"

**"USO DE MARCADORES BIOQUIMICOS PARA VALORACION DE RIESGO
DE CRISIS CONVULSIVAS EN EL SINDROME DE SUPRESION ETILICA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO COMO MAESTRO EN CIENCIAS
MEDICAS

P R E S E N T A:

ALBERTO MELCHOR LOPEZ

ASESOR: M. EN C. LEONILA ROSA DIAZ MARTINEZ

MEXICO, DF. MAYO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

<i>TITULO</i>	<i>PAGINA</i>
<i>1.1 RESUMEN INGLES / ESPAÑOL.....</i>	<i>3</i>
<i>2. MARCO TEORICO.....</i>	<i>4</i>
<i>3. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION.....</i>	<i>8</i>
<i>4. JUSTIFICACION.....</i>	<i>8</i>
<i>5. HIPOTESIS.....</i>	<i>9</i>
<i>6. OBJETIVOS.....</i>	<i>10</i>
<i>7. MATERIAL Y METODOS.....</i>	<i>10</i>
<i>7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....</i>	<i>10</i>
<i>7.2 DEFINICION DE VARIABLES.....</i>	<i>10</i>
<i>7.3 CRITERIOS DE INCLUSION.....</i>	<i>12</i>
<i>7.4 CRITERIOS DE EXCLUSION.....</i>	<i>12</i>
<i>7.5 CRITERIOS DE ELIMINACION.....</i>	<i>12</i>
<i>7.6 TIPO DE MUESTREO.....</i>	<i>12</i>
<i>7.7 CALCULO DE LA MUESTRA.....</i>	<i>12</i>
<i>7.8 PROCEDIMIENTOS.....</i>	<i>13</i>
<i>7.9 HOJA RECOLECTORA DE DATOS.....</i>	<i>14</i>
<i>7.10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y MODELO MATEMÁTICO QUE SE APLICARÁ.....</i>	<i>14</i>
<i>7.11. CONDICIONES Y APOYOS FINANCIEROS.....</i>	<i>14</i>
<i>7.12 ASPECTOS BIOÉTICOS.....</i>	<i>14</i>
<i>8. RESULTADOS.....</i>	<i>14</i>
<i>9. DISCUSION DE RESULTADOS.....</i>	<i>20</i>
<i>ANEXOS.....</i>	<i>22</i>
<i>CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</i>	<i>25</i>
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>26</i>

1. RESUMEN INGLES/ESPAÑOL

1.1 English

Alcohol dependence continues to be a major public health problem, and among its many associated medical problems is a well characterized withdrawal syndrome. Withdrawal signs and symptoms are frequently minor but can develop into a severe, even fatal, condition. Because of its medical complications alcohol dependence is seen frequently by physicians, occurring in 15-20% of primary care and hospitalized patients(19). The alcohol withdrawal syndrome (AWS) includes a great variety of signs and symptoms, both organic and in the behavior as with modifications in the electrophysiologic activity in the central nervous system. The clinical manifestations of the AWS begins as soon as the alcohol consumption is interrupted or diminished after a long period of ingestion of great quantities of alcohol. The clinical manifestations includes symptoms of autonomic hyperactivity, like sweating, tachycardia over 100 bpm, tremor, insomnia, nausea or vomiting, transitive visual, tactil, or auditive hallucinations, or even illusions, psychomotor agitation, anxiety and epileptic crisis. The most widely used instrument is the Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol (CIWA-A) and the succeeding CIWA-Ar(7,12,25). There are not clinical studies that have had evaluated its use in patients with acute comorbidity, seizures nor delirium tremens, so, its usefulness has not been cleared.(8,22). Our aim is to assess the usefulness of several biochemical markers and the risk of seizures associated with alcohol withdrawal.

1.2 Español

La dependencia al alcohol continúa siendo un problema de salud pública mayor y entre sus muchos problemas médicos asociados está el bien caracterizado síndrome de supresión etílica. Los signos y síntomas son frecuentemente menores pero pueden ser severos e incluso fatales. Dada las complicaciones medicas en la dependencia al alcohol, es a menudo vista por los médicos y se presentan hasta en un 15 a 20% de los pacientes hospitalizados en la atención primaria(19). El síndrome de supresión etílica (SSE) incluye una variedad de signos y síntomas orgánicos y cambios conductuales como modificaciones en la actividad electrofisiológica del sistema nervioso central. Las manifestaciones del SSE sobrevienen luego de interrumpir o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol. 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. El instrumento más usado para valorar la severidad de la supresión es la escala Clinical Institute withdrawal Assessment-Alcohol (CIWA-A) y su sucesora CIWA-AR (7,12,25). No existen estudios clínicos que evalúen su uso en pacientes con comorbilidades agudas, convulsiones ni delirium tremens, así que, su utilidad en estos casos no ha sido valorada (8,22). Nuestro objetivo es el de valorar el uso de diversos marcadores bioquímicos para determinar el riesgo de convulsiones en el síndrome de supresión etílica

2. MARCO TEÓRICO

La dependencia al alcohol continua siendo un problema de salud pública mayor y entre sus muchos problemas médicos asociados está el bien caracterizado síndrome de supresión etílica. Los signos y síntomas son frecuentemente menores pero pueden ser severos e incluso fatales. Dada las complicaciones medicas en la dependencia al alcohol, esta es a menudo vista por los médicos y se presenta hasta en un 15 a 20% de los pacientes hospitalizados en la atención primaria (19).

En México el abuso en el consumo de alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública. Esta situación se pone de manifiesto a partir de las estimaciones del consumo per cápita, que reflejan incrementos importantes particularmente respecto a 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. Las implicaciones o consecuencias derivadas de esa situación dependen en gran medida del patrón de consumo de alcohol (22).

El uso crónico de drogas y la ingestión de alcohol tienen repercusiones en el sistema nervioso central que originan cambios adaptativos en el cerebro que pueden observarse como una variedad de reacciones fisiológicas y psicológicas que suceden luego de la supresión etílica (10). El síndrome de supresión etílica es una variedad de signos y síntomas fisiológicos y conductuales que incluyen cambios en la actividad electrofisiológica en el sistema nervioso central (3). La gravedad del síndrome de supresión etílica se ha relacionado con tres importantes factores: cantidad de exposición a la droga, duración de la exposición antes de la supresión y antecedentes de ésta (19).

El consumo de alcohol es a menudo sub-reportado en los pacientes ingresados en los hospitales generales con enfermedades agudas. Para los individuos dependientes de alcohol, los ingresos hospitalarios dan como resultado en periodo de abstinencia con síntomas potenciales de esta e incluso con complicaciones que ponen en riesgo la vida. Es así que la detección del consumo de alcohol es benéfica para los pacientes y para los servicios de salud (7). El síndrome de supresión etílica (SSE) es de manejo común en los hospitales para los neurólogos, psiquiatras, internistas y médicos generales. A pesar de que algunos pacientes tienen síntomas muy leves, y pueden incluso ser tratados de manera externa, otros tienen síntomas más severos o una historia de resultados adversos que requieren la supervisión estricta de terapia con benzodiazepinas. Muchos pacientes con SSE tienen muchos problemas por tratar (síntomas de supresión, delirium tremens, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, convulsiones, depresión, abuso de múltiples sustancias, alteraciones electrolíticas y enfermedad hepática), lo que requiere de un tratamiento multidisciplinario: a pesar de que el SSE puede ser complejo, la evaluación cuidadosa y los tratamientos disponibles deberían asegurar una detoxificación segura para la mayoría de los pacientes (20).

El síndrome de abstinencia incluye dos o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (por ejemplo: 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.(2-4,6,14,24).

El mecanismo molecular exacto por el cual la ingestión crónica de etanol produce efectos en la conducta y los mecanismos concomitantes con tolerancia y dependencia física, aún no se ha estudiado por completo. Sin embargo, existen indicios de que muchos de los efectos del etanol en el cerebro pueden afectar los sistemas de receptores de GABAA y NMDA, con hipofunción del primero y aumento en la función en los segundos (11-13,15, 18). El efecto primario del alcohol en las membranas celulares del sistema nervioso

central es la depresión de la excitabilidad neuronal, la conducción del impulso y la trasmisión de las descargas (18). El *delirium tremens* es el síntoma más agudo del síndrome de supresión etílica, que se distingue por visión borrosa, alteraciones de la conciencia y la orientación, ideación paranoide, ilusiones y alucinaciones (sobre todo visuales), distractibilidad y estado de hiperactividad con temblor. Este *delirium* suele suceder entre 2 y 4 días después de que un individuo dependiente del alcohol permanece sin consumirlo. (3)

El consumo de alcohol en grandes cantidades facilita la neurotransmisión, por el ácido gamma aminobutírico (GABA), que es el principal sistema de inhibición de la neurotransmisión. La ingestión repetida de alcohol atrofia la funcionalidad del complejo receptor GABA, pues reduce la neurotransmisión inhibitoria. De igual manera, el consumo excesivo de alcohol inhibe los receptores de la N-metil-D-aspartato, lo que origina que aumente el flujo de calcio y, en consecuencia, la despolarización y la neurotransmisión excitatoria (24).

Dada la importancia que implica la presencia de supresión en alcohólico y las importantes implicaciones que incluso pueden ocasionar la muerte del individuo, fue necesaria la creación de un método de evaluación que pudiera predecir la severidad de esta. Han surgido múltiples escalas (9,21,25), sin embargo, la que se ha utilizado ampliamente a nivel mundial es la escala Ciwa y su revisión, Ciwa-ar (8). La escala CIWA-A ha emergido como el *gold standard* para evaluar la severidad del síndrome de abstinencia alcohólica (25). En 1989 Sullivan y colaboradores eliminaron 5 de los puntos redundantes de una escala de 15, creando la escala CIWA-Ar, mejorando así su eficacia y validez (26). Esta escala clasifica por grados diversos síntomas en una escala de puntos, de tal manera que se considera leve cuando la puntuación obtenida es menor de 16, moderada entre 16 y 20 y grave a partir de 20 puntos (13). En la práctica clínica, se usa para cuantificar y evaluar los síntomas y para valorar la necesidad de tratamiento farmacológico activo. Se ha empleado con éxito en numerosos estudios, en los que se observa que su uso rutinario puede suponer además una reducción en la cantidad, frecuencia y duración del tratamiento con benzodiazepinas, cuando se compara con las estrategias farmacológicas habitualmente utilizadas (11,17).

Ciertos reportes nos hablan de que menos de la mitad de los pacientes cumplen criterios para la escala Ciwa-Ar, lo que hace suponer que se requiere de una escala más estricta.(11) La mayoría de los estudios que avalan su utilización se han realizado en Unidades de desintoxicación alcohólica, en pacientes con deshabitación programada, en Unidades de Psiquiatría y en general, en pacientes con formas leves-moderadas de síndrome de abstinencia (23). No existen muchos trabajos que hallan valorado específicamente su utilización en pacientes con comorbilidad aguda, convulsiones ó *delirium tremens*, por lo que se ha cuestionado su utilización en estos casos (26). En un estudio prospectivo, la escala CIWA-Ar demostró su utilidad en pacientes ingresados en plantas médicas generales, identificando aquellos que desarrollan síndrome menor de abstinencia y precisan sedación para evitar complicaciones mayores (7). En otro estudio a doble ciego y aleatorizado, determinó con éxito la necesidad de tratamiento sedante en pacientes con formas moderadas-severas de abstinencia (9). En ambos estudios las puntuaciones más altas se asociaron a un mayor riesgo de presentar convulsiones y *delirium*. Finalmente, también valoró adecuadamente la necesidad de tratamiento en pacientes con abstinencia alcohólica ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos por politraumatismo. Por lo tanto la escala CIWA-Ar es un instrumento de medida de gravedad de los síntomas de la abstinencia alcohólica fiable, válido y reproducible en pacientes con formas moderadas y severas de abstinencia (recomendación grado A), que puede ser aplicada en plantas de hospitalización general (recomendación grado C) y que su utilidad no ha sido contrastada en pacientes con *delirium tremens* (8).Sin embargo, aun no se ha determinado cuáles pacientes tienen aun mayor riesgo de desarrollar crisis convulsivas, o por qué un paciente con una puntuación leve presenta crisis convulsivas mientras que otro con una puntuación mayor no las desarrollan.

Los niveles elevados de enzimas están frecuentemente asociados no solo al daño a órganos como el hígado, sino también al consumo excesivo de alcohol y al alcoholismo en general sin daño significativo al órgano. Sin embargo, la detección temprana del alcoholismo así como también de las enfermedades relacionadas con el alcohol de acuerdo con ciertas enzimas así como la sensibilidad y la especificidad varían considerablemente. Pueden estar asociadas con enfermedades no relacionadas con el alcohol, drogas inductoras de enzimas, factores nutricionales, desórdenes metabólicos, edad, fumar, etcétera. Es por esto, que no tenemos un solo examen laboratorial –marcador bioquímico— ni una combinación que sea lo

suficientemente confiable para tener un diagnóstico que diferencie entre las enfermedades relacionadas con el alcohol y las que no (32-36), sin embargo, en la mayoría de los casos es posible determinar el tejido lesionado. Existen marcadores bioquímicos y hematológicos, como lo son la gamma-glutamilo transferasa (GGT), la aspartatoaminotransferasa (AST) y el volumen corpuscular medio (VCM) que se han utilizado como marcadores de consumo de alcohol (33,34,36,37). La GGT es el marcador de laboratorio más usado de alcoholismo en los grandes bebedores ya que detecta del 34-85% de los bebedores y alcohólicos. La GGT es una enzima glucoprotéica unida a membrana la cual cataliza diversos procesos enzimáticos y a través del glutatión son transformados a cisteína. Sin embargo, lo poco específico de la GGT limita su uso para propósitos de tamizaje (32). Su valor en el seguimiento de varios tratamientos, sin embargo, está bien establecido. Se sabe que el consumo crónico de etanol induce un incremento en la GGT y actualmente es el indicador más usado para determinar el consumo de alcohol en exceso. A pesar de que varios estudios han reportado una correlación positiva entre el consumo de alcohol y su actividad, la sensibilidad y especificidad en el aspecto clínico han tenido una variación notable (Tabla 1) (38).

El volumen corpuscular medio (VCM) es usado a menudo como parte de los procedimientos de tamizaje para la detección de abuso de alcohol. Estudios en amplias poblaciones ha reportados VCM elevados en 4% de los adultos y al 65% de ellos se les ha relacionado con el consumo de alcohol. Estudios en grandes bebedores ha indicado más del 40% de sensibilidad para este marcador, la cual ha sido un poco mayor en las mujeres (38). Se ha comparado la GGT con el VCM, teniendo una mayor sensibilidad la primera, por lo menos en los hombres. También parece haber una relación entre el VCM y la cantidad de alcohol ingerido (dosis dependiente). Incluso los bebedores moderados (40g/día) muestran valores 1-2fl mayores comparados con los abstemios. El VCM muestra una respuesta lenta a la abstinencia y su normalización puede requerir de 2 a 4 meses. También debemos hacer notar que el VCM tiene una especificidad limitada en deficiencia de vitaminas como la B12 o el ácido fólico, enfermedades hematológicas así como en ciertas enfermedades hepáticas.

Las concentraciones de las enzimas derivadas del hígado, como la aspartatoaminotransferasa (AST) y la alaninoaminotransferasa (ALT) se encuentran a menudo elevadas en los pacientes alcohólicos (39). El tejido hepático contiene abundantes cantidades de enzimas y se puede asumir que pueden poner de manifiesto lesión al hepatocito en lugar de manifestar el consumo de alcohol per se. Los niveles elevados de AST han sido reportados en 39 a 47% de individuos dependientes al alcohol (39). Estas enzimas también se encuentran elevadas en el individuo abstemio con enfermedad hepática crónica. La AST puede dar información útil en la etiología de la enfermedad hepática cuando se interpreta junto con la ALT. La razón AST/ALT mayor a 1.5 es sugestiva de daño hepático por alcohol. La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática tienen una razón menor a 1. La ALT es un marcador relativamente específico, mientras que en alcohólicos crónicos el incremento en la AST puede ser atribuido a daño mitocondrial en el tejido hepático, tejido musculoesquelético (miopatía alcohólica) o cardiomiopatía alcohólica (38).

Tabla 1. Marcadores bioquímicos en alcoholismo

Marcador	TVM*	Características clínicas	Sensibilidad		Especificidad	ABC**	
Gammaglutamil transferasa (GGT)	2-3 semanas	Un marcador sensible y barato. Dependiente de la edad. Disminuye su sensibilidad la edad, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas no alcohólicas, pancreatitis, hiperlipidemia, medicamentos como barbitúricos, antiepilépticos, anticoagulantes, otras enfermedades como el síndrome nefrótico y el rechazo renal.	<1 sem	50.0	96.7	0.85	
			1-2 sem	45.5		0.84	
			2-4 sem	40.0		0.77	
			>4 sem	5.6		0.64	
Volumen corpuscular medio (VCM)	2-3 meses	Más sensible en mujeres. Disminuye su especificidad por deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, enfermedades hepáticas o hematológicas, hipotiroidismo, reticulocitosis, tabaquismo	<1 sem	70.0	93.3	0.94	
			1-2 sem	72.7		0.91	
			2-4 sem	66.7		0.90	
			>4 sem	29.4		0.82	
Aminotransferasa (AST/ALT)	2-3 semanas	Razón AST/ALT mayor a 1.4 sugiere enfermedad hepática de etiología alcohólica AST	AST		93.3		
			<1 sem	70.0		0.90	
			1-2 sem	36.4		0.82	
			2-4 sem	40.0		0.72	
			>4 sem	22.2		0.66	
			ALT				
			<1 sem	50.0		96.7	0.78
			1-2 sem	22.7		0.69	
			2-4 sem	33.3		0.61	
			>4 sem	5.6		0.59	

*TVM, tiempo de vida media; **ABC, área bajo la curva; sem, semana

En cuanto a las escalas, la **Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)** fue desarrollada de forma multicéntrica por la OMS (40) con el fin de detectar de forma fácil y temprana el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en atención primaria. Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 10 preguntas que abarcan el consumo de alcohol, la conducta asociada y los problemas derivados. Cada pregunta cuenta con criterios operativos especificados para asignar las puntuaciones correspondientes. Proporciona una puntuación total que se obtiene sumando las puntuaciones en los 10 ítems. En cada ítem, el valor de las respuestas oscila entre 0 y 4 (en los ítems 9 y 10 los valores posibles son tan sólo 0, 2 y 4). El valor de la puntuación total oscila pues entre 0 y 40. Puntuaciones entre 8-20 puntos (6-20 en el caso de mujeres) serían indicativas de consumo perjudicial. Puntuaciones superiores a 20, en ambos sexos, orientarían hacia la existencia de una dependencia. El consumo de riesgo se obtiene a partir de las preguntas 2 y 3. La valoración inicial del AUDIT obtuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78% para detectar consumo de riesgo, y una sensibilidad del 95% y una especificidad del 85% para detectar bebedores abusivos cuando se utiliza un punto de corte de 8.

Para poder valorar la gravedad del SSE se puede utilizar la escala revisada del Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) que consiste en diez elementos y que también auxilia para monitorear y medicar a los pacientes que desarrollan supresión (Ver anexos). Esta escala clasifica a los pacientes de acuerdo al puntaje obtenido en esos diez elementos, y varía desde 0 hasta 67 puntos como máximo. Cuando se tienen 10 puntos o menos en la escala CIWA-Ar corresponde a un SSE leve, de 11 a 15 puntos corresponde a SSE moderada y más de 15 puntos se considera al paciente como SSE grave. Para utilizar esta escala, se deben considerar las condiciones médicas y psiquiátricas del paciente que pueden mimetizar los síntomas. La escala tiene una confiabilidad interobservador alta con una $r > 0.8$ (Tabla 2). Para el tratamiento de los pacientes que presentan el SSE, se utilizan como guía las recomendaciones de la CIWA-Ar (Tabla 3).

Tabla 2. Puntajes de correlación y variabilidad interobservador Ciwa-Ar

Apartado CIWA-AR	Puntaje de Correlación	α Cronbach
Náusea y vomito	0.34	0.80
Temblores	0.46	0.79
Alteraciones en el tacto	0.29	0.80
Alucinaciones auditivas	0.38	0.79
Alucinaciones visuales	0.58	0.78
Ansiedad	0.38	0.80
Agitación	0.56	0.78
Cefalea	0.42	0.79

TILMAN WETTERLING, ROLF-DETER KANTTZ, BETTINA BESTERS ; A NEW RATING SCALE FOR THE ASSESSMENT OF THE ALCOHOL-WITHDRAWAL SYNDROME (AWS SCALE), *Alcohol & Alcoholism* Vol. 32, No. 6, pp. 753-760, 1997

Tabla 3. Uso de Medicamentos para el Tratamiento del SSE de Acuerdo a la Gravedad

Gravedad del SSE	Monitoreo	Tratamiento
Leve (0 a 10)	Valorar los síntomas de acuerdo a la escala CIWA cada 4 horas	Tiamina y vigilancia con cuidados de apoyo, siempre y cuando no haya desorientación ni alucinaciones
Moderada (11 a 15)	Valorar los síntomas de acuerdo a la escala CIWA una hora después de la aplicación de la benzodiacepina, una vez que se obtenga un puntaje menor de 10, valorarlo cada 4 horas.	La tiamina, el cuidado de soporte y el uso de benzodiacepinas están indicados. Utilización de medicamentos adyuvantes (butirofenonas, betabloqueadores). Se debe tener vigilancia de la función respiratoria.
Severo (16 a 67)	Igual que el moderado	Igual que el moderado

Williams David, Lewis, Julia; A COMPARISON OF RATING SCALES FOR THE ALCOHOL-WITHDRAWAL SYNDROME, *Alcohol and Alcoholism* Vol 36, No 2, pp 104-108, 2001.

3. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual será la asociación de la concentración de los marcadores de daño hepático (FA o GGT o AST o ALT o PO4) con la presencia de crisis convulsivas en el síndrome de supresión etílica?

¿Cual será la asociación de la concentración de los marcadores de daño neurológico (homocisteína o VCM) con la presencia de crisis convulsivas en el síndrome de supresión etílica?

4. JUSTIFICACION

Las manifestaciones del SSE sobrevienen luego de interrumpir o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol, aproximadamente de 6 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 homeostático del sistema nervioso central, que es una neuroadaptación que ocurre después de una intoxicación prolongada con alcohol (2-4,6,14,24). La historia y el examen físico del paciente establecen el diagnóstico y severidad del SSE. Para poder llevar a cabo un adecuado diagnóstico se debe hacer hincapié en la cantidad de alcohol ingerida, historia previa de SSE, tiempo desde que suspendió la ingesta de alcohol, la presencia de patologías médicas o psiquiátricas y el abuso de otras drogas (10, 12).

Se han buscado variables clínicas que independientemente correlacionan el SSE y su severidad así como la cuantificación del riesgo de 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 mayor de 80 U/l, el uso de benzodiazepinas previo, mención del propio paciente de “delirium tremens” y una participación previa en dos o más programas de tratamiento para alcohólicos (9).

Un nivel elevado de aspartato aminotransferasa (AST) y de alaninoaminotransferasa (ALT) en el alcohólico o gran bebedor indican daño al órgano. El uso combinado de los exámenes mejora de manera significativa la información proporcionada por un marcador sérico (34,35,37). Una relación AST/ALT mayor a 1.5 puede ser considerada como altamente sugestiva de daño hepático. 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 fosfatasa alcalina (FA)(32,37). Si la razón es mayor a 1.4 la especificidad del hallazgo a favor del daño hepático es del 78%. La determinación de la isoenzima mitocondrial AST también mejora el valor diagnóstico de la determinación del AST. La razón de la AST mitocondrial con las AST total mayor a 4 es altamente sugestiva de daño hepático (32).

También se sabe que existen otros factores que prolongan la duración y la severidad de la SSE, como lo son los niveles de fosfato (-PO₄)(19), que contribuyen a la adicción (factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF)(15), presentación de delirium tremens y niveles de dopamina y hormona del crecimiento inducido por apomorfina (28), y de crisis convulsivas y niveles de homocisteína (5).

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 en un hospital esto representa un periodo de abstinencia forzada con potencial complicación de SSE con posibles complicaciones para la vida. La detección temprana del uso de alcohol es benéfico para el paciente (y para las instituciones de salud). Actualmente se tiene documentado que el uso de diversos marcadores séricos (gamaglutamiltransferasa (GGT), alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (FA) y el volumen corpuscular medio (VCM)) pueden ayudar a identificar de manera temprana a los pacientes que presentarán SSE, al ser combinados con una escala de medición clínica, como la AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)(31).

Bajo este principio, se asume que el uso de marcadores séricos en la SSE es de utilidad en la determinación de la presentación de crisis convulsivas dado que hay una relación entre dichos marcadores y la severidad de los síntomas así como en la cantidad de alcohol ingerida, y que por lo tanto nos hablarán del 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 severidad de la 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 utilizará a la medición de GGT, AST, ALT, FA, VCM y -PO₄, además de homocisteína para determinar la asociación de la concentración para la presentación de crisis convulsivas asociadas al SSE. De esta manera se pretende que la medición de dichos marcadores en hospitales generales (y su accesibilidad en esos lugares) facilitará la identificación de los pacientes con un potencial para presentar crisis convulsivas y de esta manera aplicar las medidas terapéuticas para que esto no suceda.

5. HIPOTESIS

1. A mayor concentración de los marcadores bioquímicos de daño hepático (GGT o FA o AST o ALT o VCM o -PO₄) mayor asociación con la presencia de crisis convulsivas asociadas al SSE.
2. A mayor concentración de los marcadores bioquímicos de daño neurológico (homocisteína o VCM) mayor asociación con la presencia de crisis convulsivas asociadas al SSE.

6. OBJETIVOS

A. General.

1. Determinar la asociación de la concentración de los marcadores bioquímicos de daño hepático (GGT o FA o AST o ALT o –PO4) con la presencia de crisis convulsivas asociadas al SSE.
2. Determinar la asociación de la concentración de los marcadores bioquímicos de daño neurológico (homocisteína o VCM) con la presencia de crisis convulsivas asociadas al SSE.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal analítico.

Lugar de estudio: Hospital de la Secretaria de Salud (Hospital General de Balbuena).

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de supresión etílica.

7.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidades de medición
SSE	Que cumpla dos o más de los siguientes criterios: sudoración, frecuencia cardiaca mayor de 100 por minuto, temblor distal en manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones; agitación psicomotora, ansiedad y crisis epilépticas que se manifiestan después de interrumpir o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol.	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Gravedad de la supresion etilica	Por interrogatorio directo y utilizando formato impreso se aplica la escala Ciwa-Ar al ingreso, se llena cada uno de los puntos, se suman los puntos obtenidos en el cuestionario y de acuerdo al puntaje se clasifica al paciente de acuerdo a la gravedad de la supresión.	Cuantitativa ordinal	Supresión leve,(0-10) moderada(11-15)Severa (16 – 67)
Dependencia	Por interrogatorio directo y utilizando formato impreso se aplica la escala AUDIT al ingreso, se llena cada uno de los puntos, se suman los puntos obtenidos en el cuestionario y de acuerdo al puntaje se clasifica al paciente	Cualitativa nominal	Presente o ausente

SIGNOS Y SINTOMAS DE ESTIMULACIÓN ADRENERGICA

Tensión arterial.	De acuerdo a la técnica de Korotkoff, el aparato de mercurio debe estar a la altura de los ojos del observador. Colocar el manguito dejando libre la fosa antecubital. Palpar la arteria braquial y colocar suavemente el estetoscopio aproximadamente a 2 cm. por debajo del brazal. La tensión arterial sistólica (PAS) se calcula por palpación de la arteria radial y se debe inflar el manguito rápidamente hasta 20-30 mmHg por encima del nivel en que desaparece la onda del pulso. El desinflado debe hacerse a una velocidad uniforme de unos 2 mmHg por segundo o latido cardíaco. Se utiliza la primera aparición del sonido (fase I de Korotkoff) para definir la PAS y la desaparición del sonido (fase V) para definir la tensión arterial diastólica (PAD).	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia	La técnica se realiza por palpación con el pulpejo de los dedos índice y pulgar, contabilizando las pulsaciones con un reloj	Cuantitativa continua	Número de pulsaciones

cardiac	segundo. El pulso se tomara de arteria radial, durante 60 segundos.		por minuto
Temperatura	Se toma el termómetro del extremo contrario a la punta de mercurio, sacudiéndolo bruscamente hasta que la columna de mercurio este por debajo de los 35°C. Se coloca en la axila. Se esperará de 3 a 5 minutos y se retira cuidadosamente, la lectura de la temperatura se obtiene visualizando la columna de mercurio contra el fondo amarillo de la escala.	Cuantitativa continua	Grados centígrados
Tensión arterial media	Se utilizará la fórmula establecida para la presión arterial media la cual consiste en multiplicar la tensión arterial diastólica por dos, se suma la tensión arterial sistólica y se divide entre tres	Cuantitativa continua	mmHg
Tensión arterial sistólica	En la técnica de Korotkoff, es el primer ruido que se escucha al desinflar el manguito del baumanómetro.	Cuantitativa continua	mmHg
Tensión arterial diastólica	En la técnica de Korotkoff es el ultimo ruido que se escucha al desinflar el manguito del baumanómetro.	Cuantitativa continua	mmHg
Diaforesis	Presencia de diaforesis sobre la palma de la mano, frente observadas por el investigador	Cualitativa nominal.	Presente o ausente.
Alucinaciones	Detección de estímulos sensoriales de cualquier índole no reales por parte del paciente evaluadas por el investigador	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Temblor distal	Movimiento rítmico de una parte del cuerpo producido por contracciones musculares involuntarias evaluadas por el investigador	Cualitativa nominal	Presente o ausente.
Fiebre	Temperatura mayor a 37.5 grados centígrados durante por lo menos 4hs.	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Crisis convulsivas	Convulsiones de inicio en la edad adulta que se presentan en el ámbito de dependencia al alcohol y que son observadas por personal médico, paramédico o de enfermería.	Cualitativa nominal	Presente o ausente.
VARIABLE INDEPENDIENTE			
MARCADORES BIOQUÍMICOS			
AST	Enzima catalizadora de la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato formándose L-glutamato y oxaloacetato la cual se determinará por espectrofotometría de concentración sérica	Cuantitativa continua	UI/L
ALT	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos, la cual se determinará por espectrofotometría de concentración sérica	Cuantitativa continua	UI/L
GGT	La gamaglutamil-transpeptidasa es una enzima de membrana (plasmática o retículo-endoplásmica) que está ampliamente distribuida en el organismo. Los principales órganos en los que se encuentra actividad de la gamaglutamil-transpeptidasa, en orden decreciente de actividad son: riñón, vesículas seminales, páncreas, hígado, bazo y cerebro. Medición por espectrofotometría de concentración sérica	Cuantitativa continua	UI/L
VCM	Medición del volumen promedio de todos los glóbulos rojos por espectrofotometría automatizada.	Cuantitativa discontinua.	fL
-PO4	Sales o los ésteres del ácido fosfórico. Tienen en común un átomo de fósforo rodeado por cuatro átomos de oxígeno en forma tetraédrica. Medición por espectrofotometría de concentración sérica	Cuantitativa continua	mg/dL
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. La fosfatasa alcalina recibe el nombre de orto-fosfórico-monoéster hidrolasa . Medición por espectrofotometría de concentración sérica	Cuantitativa continua	mg/dL
Homocisteína	Neurotransmisor endógeno agonista en los receptores de NMDA que aumentan los potenciales excitatorios pos-sinápticos.	Cuantitativa continua	4-14 µM/L

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Mayores de 18 años hasta 65 años.

Ingesta de por lo menos una semana de alcohol llegando a la embriaguez y que sea interrumpido de manera súbita, con o sin antecedentes de alcoholismo crónico, que muestren datos compatibles con supresión etílica, cuando se tengan dos o más de los siguientes criterios:

Diaforesis

Taquicardia mayor de 100 latidos por minuto

Temblor distal de las manos

Insomnio

Nauseas o vómitos

Alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias

Ansiedad

Fiebre

Convulsiones

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Presencia de algún dato descrito para supresión etílica, pero sin antecedente de ingesta de alcohol.

Insuficiencia cardíaca.

Antecedente de Infarto al miocardio.

Enfermedad psiquiátrica.

Consumo de otras drogas.

Proceso infeccioso en las vías respiratorias.

Tratamiento previo con esteroides 72 horas previas a su ingreso.

Ingestión de antiácidos con aluminio al menos dos semanas previas a su ingreso.

Concentraciones séricas de calcio menores a 8.5 mg/dL.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Haber sido intervenidos quirúrgicamente o haber recibido un traumatismo durante la última semana previa a su ingreso.

Insuficiencia renal crónica.

Hemorragia del tubo digestivo alto.

Encefalopatía hepática.

7.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Muerte del individuo

7.6 TIPO DE MUESTREO

Ingresos consecutivos con diagnostico de supresión etílica en el hospital de Balbuena.

7.7 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Fórmula:

$$n = \frac{(Z \text{ alfa}/2)^2 p(1-p)}{(d)^2}$$

Esto representa:

Z alfa/2= 1.96

alfa = 0.05

d. Diferencia entre el valor esperado y el error aceptable

n. Número de individuos.

p. prevalencia poblacional

Los valores de $Z_{\alpha/2}$ y Z_{β} se refieren a valores críticos de la distribución normal, cuyo valor es:

$$(Z_{\alpha/2})^2 = (1.96)^2$$

Ahora calculamos el valor de d , cuyo valor se obtiene de la siguiente manera:

Determinamos que el valor más bajo a detectar es del 10%

El valor más alto a detectar es del 25%

Por lo tanto el valor de d será de $0.25 - 0.10 = 0.15$

Y finalmente se substituyen los valores en la fórmula:

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

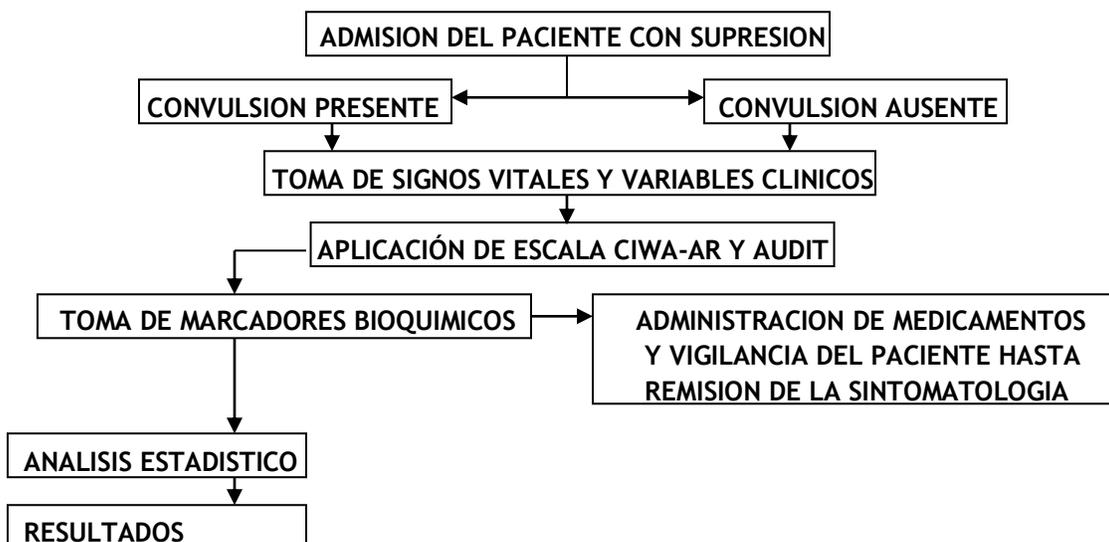
$$n = \frac{(3.8416)0.2(1-0.2)}{(0.15)^2}$$

$$n = \frac{0.614656}{0.0225}$$

$$n = 27.3$$

Por lo tanto tendremos una muestra que consistirá en 27 pacientes por grupo (56 pacientes en total).

7.8. PROCEDIMIENTOS



7.9 Hoja recolectora de datos y carta de consentimiento informado,

Ver anexos.

7.10. Plan de análisis estadístico y modelo matemático que se aplicará

Se utilizará estadística descriptiva para medidas de tendencia central y de dispersión así como t de student para variables paramétricas y chi cuadrada para variables no paramétricas y se calcularán las razones de momios para los grupos.

7.11. Condiciones y apoyos financieros

El estudio se hará con recursos mixtos (de la institución y del investigador).

7.12 Aspectos bioéticos

Riesgo mínimo

8. RESULTADOS

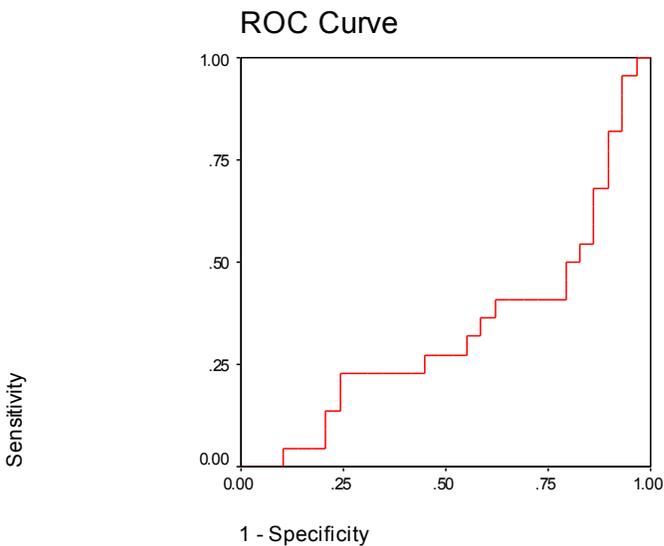
Se analizaron un total de 52 pacientes, de los cuales 23 presentaron crisis convulsivas y 29 no las presentaron. La edad promedio de los pacientes que presentaron crisis convulsivas fue de 43.6 años (DE±9.8) y de los que no las presentaron fue de 44.3 años (±11.6). La edad promedio general fue de 44 años (DE±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 no convulsionadores (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 no convulsionadores (169.79±322), sin diferencia estadísticamente significativas (p= 0.95).

Respecto a los marcadores bioquímicos, el aspartato aminotrasferasa no presentó una diferencia estadísticamente significativa, siendo mayor en los pacientes que no convulsionaron (264.8 UI), que en los que no convulsionaron (219.4 UI), sin tener una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.636). Se resumen los datos obtenidos en la siguiente tabla:

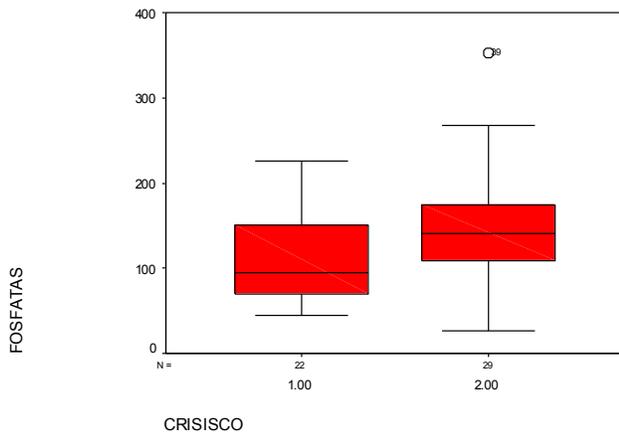
Tabla 1. Resumen de resultados obtenidos para marcadores bioquímicos. Los resultados se expresan en medias ± desviación estándar, así como valores de p.

Marcador	Media (±DE) CONVULSION NO CONVULSION	p
AST(UI)	219.4 (176.5) 264.8 (419.7)	0.636
ALT (UI)	91 (56.4) 93 (149)	0.965
GGT (UI)	454.6 (459.6) 505.5 (446.68)	0.692
VCM (fL)	99.68(6.1) 98.56 (10.1)	0.648
FOSFATO (mEq)	2.75 (1.1) 2.18 (0.99)	0.064
FOSFATASA (UI)	113.3 (55.1) 148.8 (69.58)	0.05
AST /ALT	2.5 (1.3) 3.3 (1.8)	0.11
GGT / FA	3.8 (2.78) 3.3 (1.8)	0.47
HOMOCISTEINA	14.46 (16.4) 14.49 (11.87)	0.995

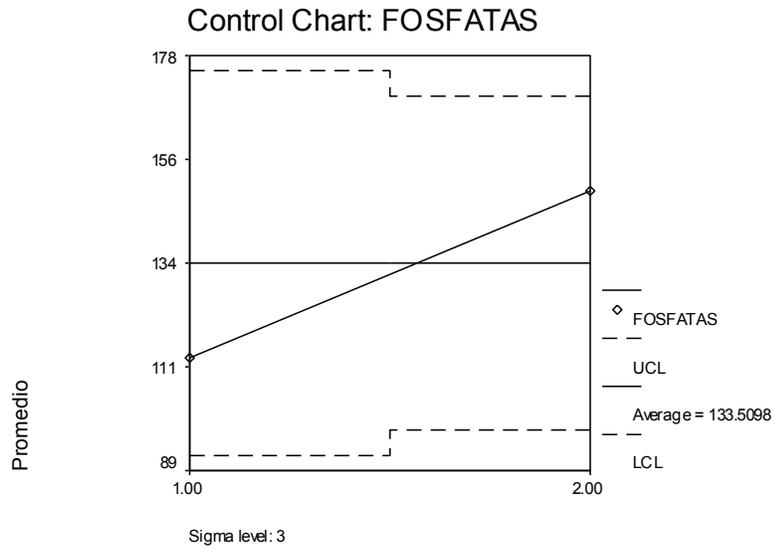
De acuerdo a los resultados obtenidos, el único marcador significativo fue la fosfatasa alcalina, por lo cual se realizó correlación de Pearson, con un coeficiente de .27, lo que traduce una correlación pobre. Se procedió a realizar también una curva ROC para fosfatasa alcalina, con una area bajo la curva de 0.334 correspondiendo a una sensibilidad de 0.75 con una especificidad de 0.8, con los valores de fosfatasa de 148 UI/dL para los pacientes sin crisis convulsivas y de 113 UI/dL para los convulsionadores.



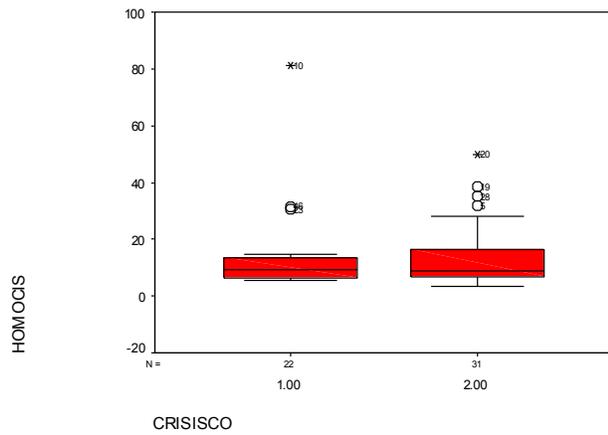
El gráfico de cajas para la fosfatasa muestra que los promedios en ambos grupos son distintos y que muestran una diferencia estadísticamente significativa:



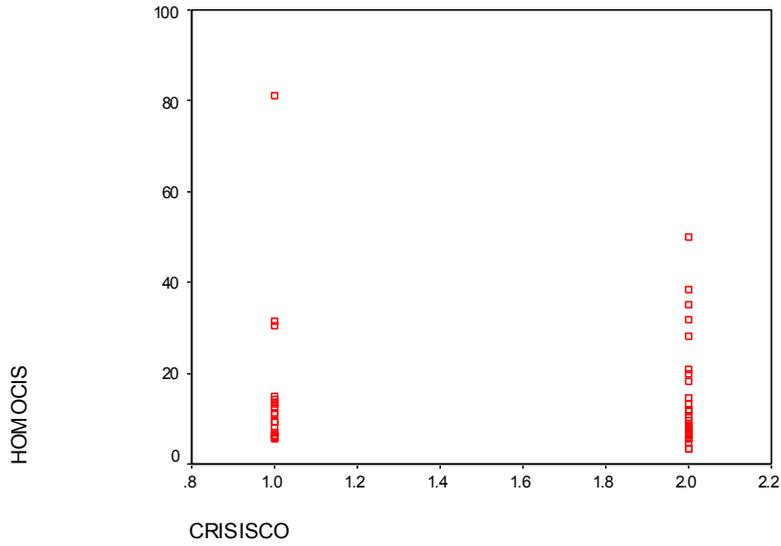
La siguiente gráfica muestra los datos promedio para ambos grupos para fosfatasa, en donde se observa claramente una pendiente positiva. Se observa que son mayores los niveles de fosfatasa en pacientes que no presentaron crisis convulsivas que en aquellos que sí las presentaron.



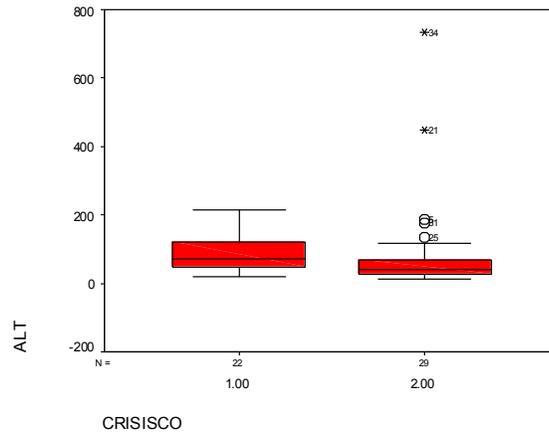
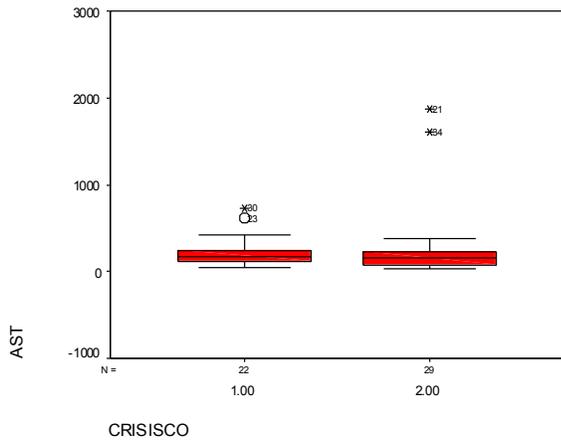
Para la homocisteína, el gráfico de cajas muestra que en ambos grupos los promedios no muestran diferencias y que, incluso, se ubican dentro del límite alto para homocisteína en la población general.

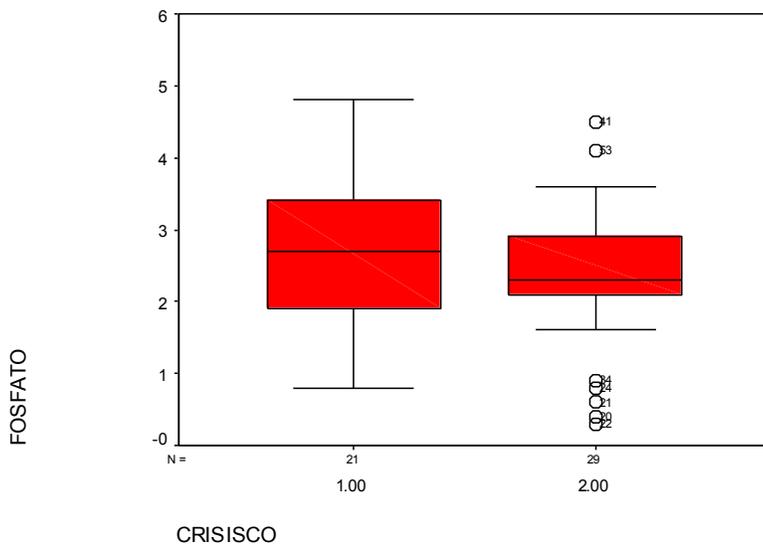
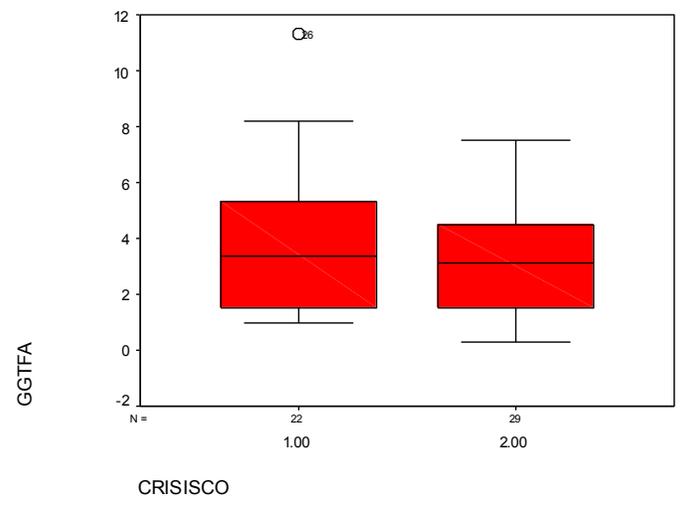
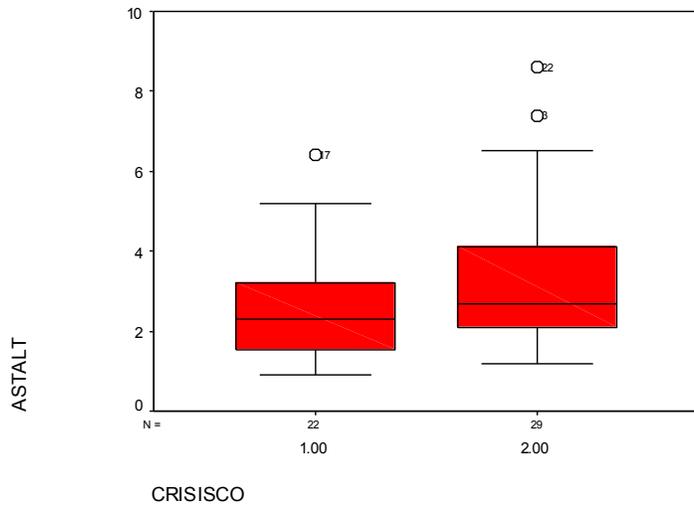
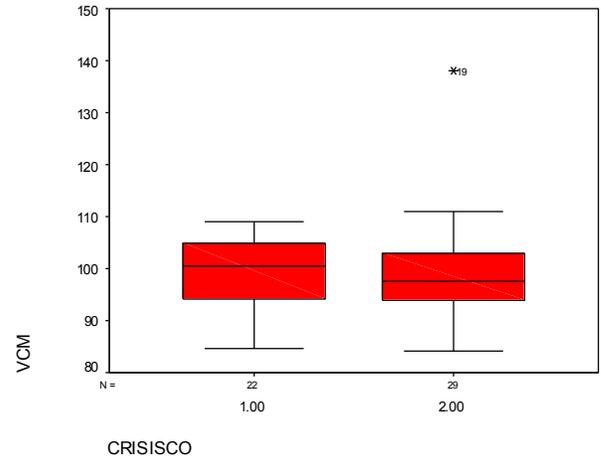
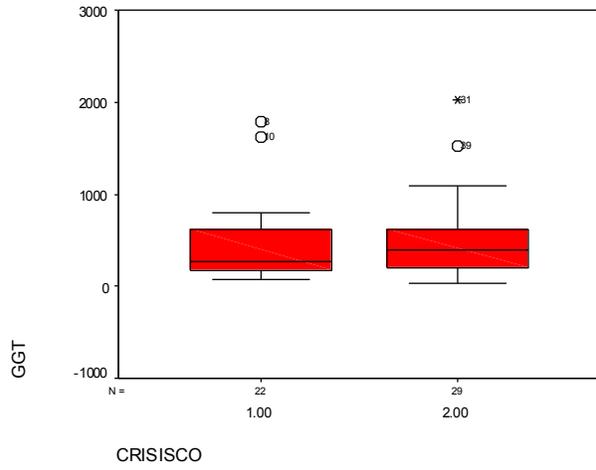


En esta gráfica de dispersión de los niveles séricos de homocisteína se observa que los datos son más uniformes en los pacientes con crisis convulsivas y que incluso existen niveles mucho más altos que en los niveles séricos de los pacientes que no convulsionaron.



El resto de los marcadores se muestran a continuación:





También se analizaron algunas variables hematológicas y clínicas, 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 no convulsionadores, sin diferencia estadísticamente significativa, con una p de .986. Para hemoglobina, los valores promedio fueron de 13.64 (± 2.9) para los convulsionadores y de 12.38 (± 2.89) para los no convulsionadores, con una p de .134. El número de leucocitos promedio fueron 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 para los que no convulsionaron fueron de 6.35 (3.2), 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 fueron de 237.74 (± 302), con una p de .51. Para las variables clínicas se obtuvo que para la presión arterial sistólica, la media fue de 129 mmHg (± 17.9) en los pacientes con crisis convulsivas y de 123.4 mmHg (± 20.22), con una p de .31. La presión arterial diastólica promedio para los pacientes con crisis convulsivas fue de 84.1 mmHg (± 12.9) y los que no presentaron crisis convulsiones fue de 81.0 mmHg (± 12.34), con una p de 0.39. Para la presión arterial media, los resultados de los pacientes con crisis convulsivas fueron de 101.1 mmHg (± 12.6) y de 96.16 mmHg (± 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. Para la temperatura promedio, los pacientes con crisis convulsivas fue de 36.9 °C (± 0.72) y de 36.7 °C (± 0.71), con una p de 0.193.

También se utilizó 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 estudio la relación de beber en las mañanas, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.953).

9. DISCUSION DE RESULTADOS

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 cumple 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) son mujeres. Este sector en particular, suele presentar síndrome de supresión etílica y por tanto, presenta un riesgo mayor de complicaciones (tanto intrahospitalarias como extrahospitalarias). El grupo de pacientes estudiados presenta una edad promedio de 44 años, lo que nos traduce 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 tuvieron una escala Ciwa-Ar superior a los 14 puntos, tanto con crisis convulsivas como sin ellas, lo que los ubica en una supresión grave. El resto de los pacientes presentó una supresión moderada (9) y leve (2).

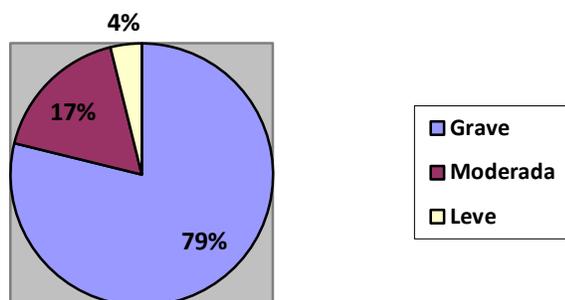


Gráfico 1. Pacientes de acuerdo a la gravedad de la supresión por porcentaje.

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, en promedio tenían mayor tiempo (22 vs 19.8 años) de consumo que aquellos que no convulsionaron, lo que no se asoció con un riesgo mayor 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 homocisteína de la población general, por lo cual podemos observar que este biomarcador, por lo menos en la población estudiada no está asociada al incremento en el riesgo de presentación de crisis convulsivas en la supresión etílica.

El siguiente biomarcador, el fosfato, tuvo una diferencia importante entre los pacientes que no convulsionaron y los que sí convulsionaron, 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 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, aun 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 a un mayor riesgo de crisis convulsivas por algún mecanismo. El resto de los marcadores, incluso la gama glutamil transpeptidasa, así como los índices de discriminación GGT/FA y AST/ALT y volumen corpuscular 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 no convulsionadores que en los convulsionadores. 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.

HOJA RECOLECTORA DE DATOS

Nombre _____ Fecha: _____ Hora _____

Lugar de origen. _____ Edad. _____ Craving. Sí () No ()

Lugar de residencia.

Ocupación.

Estado civil.

Escolaridad.

Religión.

Antecedentes familiares de alcoholismo. Sí () No ()

Antecedentes personales patológicos:

Tiempo de ingesta.

Duración de su último consumo inmediato anterior.

Tipo de bebida.

Internamientos previos por alcoholismo. Sí () No ()

Bebe por las mañanas. Sí () No ()

Ha estado en programas de rehabilitación. Si () No ()

Marcador sérico			
AST		Plaquetas	
ALT		Hemoglobina	
GGT		Hematócrito	
VCM		LDH	
-PO4		CK	
FA		Leucocitos	
AST/ALT		Neutrófilos	
GGT/FA		Linfocitos	
Homocisteína			
CLINICO			
Presión arterial		PAM	
Frecuencia cardiaca		AUDIT	
Temperatura		Ciwa-Ar	
CRISIS CONVULSIVA			

ESCALA CIWA-AR

PACIENTE _____ FECHA ___ / ___ / ___ HORA ___ : ___

FRECUENCIA CARDIACA EN 1 MIN _____ PRESION ARTERIAL ___ / ___

NAUSEA Y VOMITO—Pregunte ¿Tiene nauseas?

¿Ha vomitado? Observe

0 No nausea, ni vómito

1 Nausea ligera sin vómito

2

3

4 Nausea intermitente y arqueo

5

6

7 Nausea constante, arqueo y vomito

TREMOR- Brazos extendidos y dedos separados y observar

0 no tremor

1 no es visible, pero puede presentarse de un dedo a otro dedo

2

3

4 moderado, con los brazos extendidos

5

6

7 severa, incluso con los brazos no extendidos

SUDORACION PAROXISTICA- Observación

0 No hay sudoración visible

1 difícilmente se observa sudoración, palmas húmedas

2

3

4 gotas de sudor obvias en la frente

5

6

7 Sudoración excesiva

ANSIEDAD- Pregunte ¿Se siente nervioso? Observe

0 Sin ansiedad

1 Ligeramente ansioso

2

3

4 Moderadamente ansioso

5

6

7 Equivalente a estados agudos pánico como los que se ven en el delirio severo o reacciones esquizofrénicas

AGITACION- observación

0 Actividad normal

1 Algo mayor que la actividad normal

2

3

4 Moderadamente agitado

5

6

7 Va de adelante hacia atrás durante la entrevista

ALTERACIONES TACTILES- Pregunte ¿Ha tenido comezón, sensación de que le piquen agujas, sensación de quemazón o sensación de que le suben insectos al cuerpo? Observación

0 Ninguna

1 Comezón muy leve, agujas, quemazón

2 comezón leve, agujas, quemazón

3 Comezón moderada, agujas, quemazón

4 Alucinaciones moderadamente severas

5 Alucinaciones severas

6 Alucinaciones extremadamente severas

7 Alucinaciones continuas

ALTERACIONES AUDITIVAS – Pregunte ¿Esta usted mas alerta de los sonidos alrededor suyo? ¿Le asustan? ¿Escucha cosas que no estan ahí? Observe

0 Ausente

1 Poca labilidad para asustarse

2 Facilmente se asusta

3 Moderada capacidad para asustarse

4 Alucinaciones moderadamente severas

5 Alucinaciones severas

6 Alucinaciones extremadamente severas

7 Alucinaciones continuas

ALUCINACIONES VISUALES Pregunte ¿La luz aparece de colores diferentes? ¿Le lastima? ¿Ve algo que le moleste? ¿Ve cosas que no están ahí?

0 Ausente

1 Sensibilidad muy leve

2 Sensibilidad moderada

3 sensibilidad moderada

4 Alucinaciones moderadamente severas

5 Alucinaciones severas

6 Alucinaciones extremadamente severas

7 Alucinaciones continuas

DOLOR DE CABEZA- Pregunte ¿Se siente su cabeza diferente? ¿Siente como si tuviera una banda alrededor de su cabeza?

0 Ausente

1 Muy leve

2 Leve

4 Moderada

5 Severa

6 Muy severa

7 Extremadamente severa

ORIENTACION Y OBNUBILACION –Pregunte

¿Qué día es hoy? ¿En donde está? ¿Quien soy?

0 Orientado y puede tener varios reingresos

1 No puede hacer sumatorias, y está dudoso de la fecha

2 Desorientado para la fecha

3 Desorientado en la fecha por mas de dos dias

4 Desorientado en tiempo y persona

Marcador final para CIWA-Ar _____

Marcador maximo posible _____

Escala Audit

1. ¿Con qué frecuencia toma alguna bebida que contenga alcohol?

Nunca. (0)

Una o menos veces al mes. (1)

2 a 4 veces al mes. (2)

2 ó 3 veces a la semana. (3)

4 o más veces a la semana. (4)

2. ¿Cuántas bebidas que contengan alcohol toma normalmente cuando bebe?

1 ó 2. (0)

3 ó 4. (1)

5 ó 6. (2)

7 a 9. (3)

10 ó más. (4)

3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas que contengan alcohol en un solo día?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudo hacer lo que esperaba de usted porque había bebido?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

Nunca. (0)

Menos de una vez/mes. (1)

Mensualmente. (2)

Semanalmente. (3)

A diario o casi a diario. (4)

9. Usted o alguna otra persona ¿Han resultado heridos porque usted bebió?

No. (0)

Sí, pero no en el curso del último año. (2)

Sí, en el último año. (4)

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?

No. (0)

Sí, pero no en el curso del último año. (2)

Sí, en el último año. (4)

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PÁCIENTE PARA PROCEDIMIENTO Y TRATAMIENTO

Unidad Médica _____ Clave _____

México D.F. a _____ de _____ de _____.

C. Dr.
DIRECTOR DEL HOSPITAL
P R E S E N T E

El que suscribe _____, por
(NOMBRE DEL PACIENTE O PERSONA RESPONSABLE)

medio del presente, me permito hacer de su conocimiento que he sido informado (a) por facultativos responsables de este hospital, que para diagnosticar o confirmar la enfermedad que padezco y en su caso prescribir el tratamiento respectivo es necesario aplicar los procedimientos médicos y/o quirúrgicos según convenga.

Queda entendido que se me han explicado ampliamente los riesgos potenciales de dicho procedimiento, de los cuales he comprendido con suma claridad, así como el contenido del Art. 103 de la ley General de Salud que a la letra dice:

“En el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar nuevos recursos terapéuticos o de diagnóstico, cuando exista la posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con el consentimiento por escrito de este, de su representante legal en su caso, o del familiar más cercano en vínculo y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta ley y otras disposiciones aplicables”. No obstante de ello, deseo informarle que ACEPTO que con pleno consentimiento y toda libertad los riesgos inherentes a mi tratamiento y consecuentemente otorgo mi CONSENTIMIENTO Y AUTORIZO a los médicos de este Hospital para que se realicen en mi persona los procedimientos médicos y/o quirúrgicos necesarios, entendiéndolo que los mismos van encaminados éticamente al mejoramiento de mi salud.

De la misma manera otorgo mi CONSENTIMIENTO para participar en el protocolo de investigación denominado **“USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA VALORACIÓN DE RIESGO DE CRISIS CONVULSIVAS EN EL SÍNDROME DE SUPRESIÓN ETILICA”**. Habiendo entendido de manera cabal en qué consiste, autorizo mi participación.

NOMBRE Y FIRMA O HUELLA DIGITAL DEL PACIENTE _____

DIRECCIÓN Y TELÉFONO _____

TESTIGO 1 NOMBRE Y FIRMA _____

DIRECCIÓN Y TELÉFONO _____

PARENTESCO O RELACIÓN _____

BIBLIOGRAFIA

1. ADDOLORATO, G. 1; LEGGIO, L. 1; AGABIO, R. 2; COLOMBO, G. 3; GASBARRINI, G. 1 **Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence**. *International Journal of Clinical Practice*. 60(8):1003-1008, August 2006
2. Addolorato, Giovanni +; Leggio, Lorenzo +; Abenavoli, Ludovico +; DeLorenzi, Giosue +; Parente, Antonio +; Caputo, Fabio ++; Janiri, Luigi [S]; Capristo, Esmeralda +; Rapaccini, Gian Ludovico +; Gasbarrini, Giovanni + **Suppression of Alcohol Delirium Tremens by Baclofen Administration: A Case Report**. *Clinical Neuropharmacology*. 26(5):258-262, September/October 2003
3. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994;pp:198-9.
4. Bar, Karl-Jurgen; Boettger, Michael Karl; Neubauer, Rene; Groteluschen, Marei; Jochum, Thomas; Baier, Vico; Sauer, Heinrich; Voss, Andreas **Heart Rate Variability and Sympathetic Skin Response in Male Patients Suffering From Acute Alcohol Withdrawal Syndrome**. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 30(9):1592-1598, September 2006.
5. Bleich S, Bayerlein K, Hillemacher T, Degner D, Kornhuber J, Frieling H. **An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol-withdrawal seizures**. *Epilepsia*. 2006 May;47(5):934-8.
6. Ceccanti, M. 1,*; Sasso, G. F. 1; Nocente, R. 2; Balducci, G. 2; Prastaro, A. 1; Ticchi, C. 1; Bertazzoni, G. 3; Santini, P. 1; Attilia, M. L. 1 **HYPERTENSION IN EARLY ALCOHOL WITHDRAWAL IN CHRONIC ALCOHOLICS**. *Alcohol & Alcoholism*
7. Dolman, Jonathan M. 1,*; Hawkes, Neil D. 2 **COMBINING THE AUDIT QUESTIONNAIRE AND BIOCHEMICAL MARKERS TO ASSESS ALCOHOL USE AND RISK OF ALCOHOL WITHDRAWAL IN MEDICAL INPATIENTS**. *Alcohol & Alcoholism*. 40(6):515-519, November/December 2005.
8. Ferreira González Lucía; Escala CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol) Evaluación del Síndrome de Abstinencia Alcohólica; *Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A Coruña*
9. 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 Jun;12(3):360-4.
10. González LP, Veatc LM, Tichu MK, et al. **Alcohol withdrawal and kindling: mechanisms and implications for treatment**. *Alcohol Clin Expres* 2001;25:1975-2015.
11. Hecksel, Kathleen A. MD; Bostwick, J. Michael MD; Jaeger, Thomas M. MD; Cha, Stephen S. MS **Inappropriate Use of Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal in the General Hospital**. *Mayo Clinic Proceedings*. 83(3):274-279, March 2008
12. Holbrook, Anne M. MD, PharmD, MSc; Crowther, Renee MSc; Lotter, Ann BA; Cheng, Chiachen MD; King, Derek BMath **Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal**. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 160(5):649-655, March 9, 1999
13. Hollbrook A, Crowther R, Lotter A, et al. **Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal**. *CMAJ* 1999; 160 (5): 675-680.
14. 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;149:1089-93.

15. Huang, Ming-Chyi 1,2,5; Chen, Chun-Hsin 2,3; Chen, Chia-Hui 4; Liu, Shing-Cheng 1,2; Ho, Chia-Jen 1; Shen, Winston W 2,3,*; Leu, Sy-Jye 5,* **ALTERATIONS OF SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN EARLY ALCOHOL WITHDRAWAL.** *Alcohol & Alcoholism.* 43(3):241-245, May/June 2008
16. JENNINGS-INGLE, SANDRA RN, BSN **Sobering up to alcohol withdrawal syndrome.** *LPN.* 3(5):40-48, September/October 2007
17. Joseph P Reoux, MD, Kristin Miller, Pharm MD Routine **Hospital Alcohol Detoxification Practice Compared to Symptom Triggered Management with an Objective Withdrawal Scale(CIWA-Ar).** *The American Journal on Addictions* 9: 135-144, 2000.
18. Krupitsky, Evgeny M.; Rudenko, Anatoly A.; Burakov, Andrey M.; Slavina, Tatyana Y.; Grinenko, Alexander A.; Pittman, Brian; Gueorguieva, Ralitzza; Petrakis, Ismene L.; Zvartau, Edwin E.; Krystal, John H. **Antiglutamatergic Strategies for Ethanol Detoxification: Comparison With Placebo and Diazepam.** *Alcoholism: Clinical & Experimental Research.* 31(4):604-611, April 2007.
19. Lozano Nuevo, Jose Juan; Hernández Gaeta, David; **CONCENTRACIONES SERICAS DE FOSFATO COMO FACTOR IMPLICADO EN LA DURACION Y GRAVEDAD DEL SINDROME DE SUPRESIÓN ETÍLICA,** *Med Int Mex* 2004; 20 183.90
20. McKeon, A 1; Frye, M A 2; Delanty, Norman 1 **The alcohol withdrawal syndrome.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 79(8):854-862, August 2008
21. Pittman, Brian; Gueorguieva, Ralitzza; Krupitsky, Evgeny; Rudenko, Anatoly A.; Flannery, Barbara A.; Krystal, John H. **Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: A Factor Analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar.** *Alcoholism: Clinical & Experimental Research.* 31(4):612-618, April 2007.
22. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. **Alcohol-related seizures.** *J Emerg Med.* 2006 Aug;31(2):157-63. Review.
23. Saitz R, O'Malley S. **Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment.** *Med Clin North Am* 1997; 81: 881-907.
24. Saunders JB, Janca A. **Delirium tremens: its etiology, natural history and treatment.** *Curr Opin in Psychiatry* 2000;13: 629-33.
25. Shaw et al. **Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectiveness of supportive care.** *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 382-387
26. Stuppaeck CH, Barnas C, Falk M, Guenther V, Hummer M, Oberbauer H, Pycha R, Whitworth AB, Fleischhacker **Assessment of the alcohol withdrawal syndrome--validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A).]** *Addiction.* 1994 Oct;89(10):1287-92
27. 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
28. Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. **Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium.** *Alcohol Clin Exp Res.* 1994 Oct;18(5):1100-2. **Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism.** *J Stud Alcohol.* 1996 Sep;57(5):471-4.
29. No authors listed **Alcohol withdrawal syndrome: how to predict, prevent, diagnose and treat it.** *Prescrire Int.* 2007 Feb;16(87):24-31
30. Sin autores; **Encuesta Nacional de Adicciones de 1988** (ENA 1988) INEGI. MEXICO 1990.
31. Kraemer, Kevin L. MD, MSc 1,4; Mayo-Smith, Michael F. MD, MPH 2,3; Calkins, David R. MD, MPP **2 Independent Clinical Correlates of Severe Alcohol Withdrawal.** *Substance Abuse.* 24(4):197-209, December 2003
32. Salaspuro M **Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage** *Enzyme.* 1987;37(1-2):87-107

33. Das SK, Dhanya L, Vasudevan DM. **Biomarkers of alcoholism: an updated review** Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(2):81-92. Epub 2007 Jun 24.
34. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, Savolainen MJ **Biochemical markers of alcoholism.** Clin Chem Lab Med. 2007;45(8):953-61
35. Sharpe PC **Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence** Ann Clin Biochem. 2002 Jul;39(Pt 4):41.
36. Hillemacher T, Frieling H, Bayerlein K, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. **Biological markers to predict previous alcohol withdrawal seizures: a risk assessment** J Neural Transm. 2007 Feb;114(2):151-4.
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 364 (2006) 167 - 171
39. Lech Chrostek a,*, Bogdan Cylwik a, Maciej Szmitkowski a, Walenty Korcz **The diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence** Clinica Chimica Acta 364 (2006) 167 - 171
40. SÁIZ, P.A.; G-PORTILLA, M^a P.; PAREDES, M.^a B.; BASCARÁN, M^a. T.; BOBES, J. **Instrumentos de evaluación en alcoholismo** ADICCIONES (2002), VOL. 14, SUPL. 1
41. TILMAN WETTERLING, ROLF-DETER KANTTZ, BETTINA BESTERS ; **A NEW RATING SCALE FOR THE ASSESSMENT OF THE ALCOHOL-WITHDRAWAL SYNDROME (AWS SCALE)**, *Alcohol & Alcoholism* Vol. 32, No. 6, pp. 753-760, 1997