



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

“USO DE BETA BLOQUEADORES PARA EL CONTROL DE SÍNTOMAS
ADRENÉRGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA SUPRESIÓN ETÍLICA:
COMPARACIÓN DE PROPRANOLOL VS METOPROLOL”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS
DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
DRA MARIA GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR
DR SERGIO FLORES HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

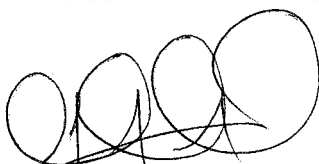
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**USO DE BETA BLOQUEADORES PARA EL CONTROL DE SÍNTOMAS
ADRENÉRGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA SUPRESIÓN ETÍLICA:
COMPARACIÓN DE PROPRANOLOL VS METOPROLOL**

Autor: Alberto Melchor López.

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo



Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Interna.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Motre



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION

Director de Educación e Investigación de
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

**USO DE BETA BLOQUEADORES PARA EL CONTROL DE SÍNTOMAS
ADRENÉRGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA SUPRESIÓN ETÍLICA:
COMPARACIÓN DE PROPRANOLOL VS METOPROLOL**

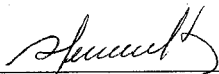
Autor: Alberto Melchor López

Vo. Bo.
Dra. María Guadalupe Flores Alcántar



Jefa de Enseñanza e Investigación
del Hospital General Xoco.

Vo. Bo.
Dr. Sergio Flores Hernández



Coordinador de Programas División de Desarrollo de la
Investigación en Salud Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS.

DEDICATORIA

A mi esposa Anallely, sin ti no sería lo que soy el día de hoy.

A mis padres, Blanca y Alberto, los cuales plantaron la semilla e hicieron el árbol que hoy da su fruto.

A mis profesores, por guiarme a través del bosque del conocimiento.

ÍNDICE

	Página
<i>Resumen Inglés/ Español</i>	I
<i>Introducción</i>	1
<i>Planteamiento de la pregunta y justificación</i>	5
<i>Pregunta de investigación</i>	5
<i>Hipótesis</i>	5
<i>Objetivos</i>	6
<i>Material y métodos</i>	7
<i>Diseño del estudio</i>	7
<i>Definición de variables</i>	7
<i>Selección de muestra</i>	8
<i>Criterios de inclusión</i>	8
<i>Criterios de exclusión</i>	8
<i>Criterios de eliminación</i>	8
<i>Tipo de muestreo</i>	8
<i>Cálculo de la muestra</i>	8
<i>Procedimientos</i>	9
<i>Plan de análisis estadístico</i>	9
<i>Condiciones y apoyos financieros</i>	9
<i>Resultados</i>	11
<i>Cuadros y figuras</i>	12
<i>Discusión</i>	16
<i>Conclusiones</i>	17
<i>Referencias bibliográficas</i>	18

1. RESUMEN INGLÉS/ESPAÑOL

a. ENGLISH

BACKGROUND. Until our knowledge, there are few studies that recommend the use of a beta blocker as a first election for the control of adrenergic signs and symptoms. This study compared the difference value means for systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure, temperature, cardiac frequency and Ciwa-Ar scale in two groups of patients with alcohol withdrawal which were assigned to receive one of two beta blockers treatment. **MATERIAL AND METHODS.** 42 inpatients with alcohol withdrawal syndrome, were assigned to receive the standard treatment plus metoprolol (n=21) or propranolol (n=21) and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure, temperature, cardiac frequency and Ciwa-Ar scale were measured at baseline, 48hrs and 72hrs. We applied descriptive statistics T-student for parametric value, X^2 for non parametric values. We also applied one-tailed ANOVA. **RESULTS.** . The mean age was 33 without differences between both groups. There were no differences between groups in mean blood pressure, temperature and cardiac frequency values ($p>0.05$). At 48 hrs there were differences between groups in systolic blood pressure, mean systolic blood pressure and temperature ($p<0.05$). At 72 hrs, there were differences in systolic blood pressure, diastolic and mean blood pressure ($p<0.05$). When comparing the differences inside the groups, the group which received metoprolol, we found differences in cardiac frequency ($F=8.22$, $p=0.0007$). The group which received propranolol we found differences in temperature ($F=6.37$, $p=0.0031$) and cardiac frequency ($F=17.71$, $p<0.0001$). When comparing the severity of the withdrawal syndrome between groups there were no differences at baseline, 48hr and 72hr ($p>0.05$). When comparing the proportions according to the severity of alcoholic withdrawal inside the groups, more than 90% of the patients had severe alcohol withdrawal syndrome (90.4% vs 95.2%), decreasing at 48hr (47.6% vs 57.1%) and at 72 hr (14.3% vs 28.5%). **CONCLUSIONS.** In this study, there were no differences in the mean values of the systolic blood pressure, diastolic blood pressure mean blood pressure y cardiac frequency between groups. There were differences in the mean values of the temperature al 48hr but not at 72hr. There were no differences between groups in Ciwa-Ar scale. There were differences inside the groups for the study variables at 42hrs and 72hrs.

KEY WORDS. Alcohol withdrawal, beta blocker, Ciwa-Ar scale, arterial blood pressure, cardiac frequency.

b. ESPAÑOL

FUNDAMENTOS. El síndrome de supresión etílica es un problema de atención a la salud en pacientes con dependencia al alcohol. Este estudio comparó las diferencias promedio (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, temperatura, frecuencia cardiaca y escala Ciwa-Ar) entre la administración de dos tratamientos beta bloqueadores en pacientes con supresión etílica.

MATERIAL Y METODOS. Se incluyeron 42 pacientes con síndrome de supresión etílica a los cuales se les administró tratamiento estándar más metoprolol (n=21) o propranolol (n=21) y se les midió presión arterial sistólica, diastólica, media, temperatura, frecuencia cardiaca y escala de gravedad Ciwa-Ar al ingreso, a las 48 y 72hs. Se utilizó T de student para variables paramétricas, así como ji cuadrada para las no paramétricas y análisis de varianza (ANOVA) para diferencias intragrupos. **RESULTADOS.** La edad promedio de los pacientes fue 33 años sin diferencias estadísticas entre los grupos. Cuando se analizaron diferencias entre grupos, no hubo diferencias en la presión arterial media, en la temperatura corporal ni en la frecuencia cardiaca ($p > 0.05$) basales. A las 48 horas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica, en la presión arterial media y la temperatura corporal ($p < 0.05$). A las 72 horas, solo hubo diferencias en la presión arterial sistólica, diastólica y media ($p < 0.05$). Al comparar los cambios en los síntomas de estimulación adrenérgica en la etapa basal, a las 48 y 72 horas por grupo de tratamiento en el grupo de pacientes que recibió metoprolol, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca ($F=8.22$, $p=0.0007$). En el grupo que recibió propranolol, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en temperatura corporal ($F=6.37$, $p=0.0031$) y en la frecuencia cardiaca ($F=17.71$, $p < 0.0001$). Con respecto a la gravedad de la supresión etílica, al comparar entre grupos de tratamiento, no se encontraron diferencias en la etapa basal, a las 48 ni a las 72 horas posteriores a haber recibido el betabloqueador (metoprolol vs propranolol) ($p > 0.05$). Al comparar la proporción de pacientes de acuerdo al grado de supresión etílica por grupo de tratamiento (metoprolol o propranolol) más del 90% de los pacientes tuvo supresión etílica grave en la etapa basal (90.4% vs 95.2%), con disminución a las 48 horas (47.6% vs 57.1%) y a las 72 horas (14.3% vs 28.5%). **CONCLUSIONES.** En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en los cambios promedio de la tensión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca entre los grupos tratados con metoprolol o propranolol. Se encontró diferencia significativa en los cambios promedio de la temperatura las 48hs pero no a las 72hs. No hubo diferencias significativas entre grupos para la escala Ciwa-Ar. Se encontraron diferencias significativas dentro de los grupos de tratamiento para las variables estudiadas con metoprolol o propranolol tanto a las 48hs como a las 72hs.

Palabras clave. Síndrome de supresión etílica, beta bloqueador, escala Ciwa-Ar, presión arterial, frecuencia cardiaca.

1. INTRODUCCION

La dependencia al alcohol continúa siendo un problema de salud pública. Entre muchos otros problemas médicos asociados se encuentra el síndrome de supresión etílica, que se caracteriza por signos y síntomas que pueden llegar a ser graves e incluso fatales. Más del 80% de los casos reciben atención hospitalaria, el 15 al 20% restante son atendidos por médicos de atención primaria (1,4).

Los médicos en todas las áreas de la medicina frecuentemente se encuentran ante un problema al tratar el síndrome de supresión etílica (SSE). En las últimas décadas ha habido extensas investigaciones sobre las intervenciones farmacológicas que ayudan a aminorar la supresión. Sin embargo, estos estudios están dispersos en toda la literatura médica, generalmente en pocos sujetos y con una dudosa calidad en cuanto a su metodología. De manera incierta, el papel de la farmacoterapia y su efectividad se centra en la reducción de las complicaciones mayores como las convulsiones y el delirio. Ya se ha documentado la variación en el tratamiento médico del SSE, incluso entre especialistas, con un rango muy variado en la elección del medicamento así como la administración y el método de monitoreo. También hay recomendaciones de fuentes de libros de texto, las cuales varían ampliamente y los de los cuales muchos no han sido probados clínicamente e incluso de la administración de medicamentos innecesarios.(6,9)

En el síndrome de supresión etílica (SSE) se incluyen una variedad de signos y síntomas orgánicos y cambios conductuales como consecuencia de modificaciones en la actividad electrofisiológica del sistema nervioso central. La gravedad del SSE se ha relacionado con tres factores: antecedentes de etilismo, tiempo y cantidad de exposición al alcohol (10,11,14)

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, y puede ocurrir de manera intencionada o involuntaria, esta última al presentarse algún tipo de enfermedad relacionada o no con la ingesta de alcohol o bien de lesión personal. Los síntomas del SSE alcanzan su mayor intensidad durante el segundo día de abstinencia y mejoran notablemente al cuarto o quinto día y cuya severidad varía de leve a moderada. El cuadro clínico incluye síntomas de estimulación adrenérgica 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. (13,16). Un cuadro adicional incluye síntomas como 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 cuadro se

conoce como *delirium* y sucede entre 2 y 4 días después de que un individuo dependiente suspende el consumo de alcohol.

La descripción del SSE está derivado en un principio de las observaciones prospectivas de los efectos que suceden después de la ingesta de alcohol y su interrupción súbita, y tales observaciones en la actualidad parecerían poco éticas en la actualidad, y actualmente se conocen pocos estudios observacionales de SSE ya que el tratamiento efectivo ha reducido el interés en entenderlo. Los síntomas han sido clasificados de varias maneras de acuerdo a varios propósitos, pero en todas se incluyen los síntomas de hiperactividad autonómica pero las convulsiones, las alucinaciones y el delirium son complicaciones tardías y mayores de este síndrome y en muchas clasificaciones no se les considera e incluso se les agrupa en síndromes clínicos separados. Los mecanismos moleculares responsables de los efectos sobre la conducta, fenómenos de tolerancia y dependencia física en los pacientes que consumen alcohol de forma crónica todavía no son muy claros. Por lo tanto, la patofisiología del SSE es compleja ya que la intoxicación crónica con alcohol afecta varios sistemas de neurotransmisión, entre ellos la disminución del tono GABAérgico, responsable de la neurotransmisión inhibitoria y responsable de muchos de los síntomas del SSE; y la reducción de los receptores de N-metil-D-aspartato, lo que origina el aumento en el flujo de calcio, y en consecuencia la despolarización y estimulación de la neurotransmisión excitatoria(13,17). Otros mecanismos son también estimulados durante el retiro del alcohol, ya que hay aumento de la transmisión dopaminérgica, la que puede ser responsable de las alucinaciones. La transmisión noradrenérgica incrementada probablemente contribuyen a la hiperactividad simpática y la activación del eje hipotálamo hipofisiario incrementa la secreción de cortisol.(8,9)

La historia y el examen físico del paciente establecen el diagnóstico y gravedad 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. Además de esto, la valoración clínica debe contemplar complicaciones médicas posibles incluyendo las arritmias, falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria, sangrado gastrointestinal, infecciones, enfermedades hepáticas y pancreatitis. Dentro del protocolo de estudio se debe contemplar una biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y determinación de los niveles séricos de alcohol y electrolitos.

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. (10)

Para el tratamiento de los pacientes que presentan el SSE, se utilizan como guía las recomendaciones de la CIWA-Ar (Cuadro I).

Cuadro I. 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.

El tratamiento estándar de los pacientes que experimentan el SSE, sin importar la severidad, incluye el tratamiento de soporte (cuidados generales de enfermería en un ambiente tranquilo, valoración, hidratación, nutrición, orientación en la realidad y monitoreo de los síntomas de la supresión) y la administración de tiamina. Dado que la deficiencia de tiamina ha sido reportada en un 30 a un 80% de las personas con dependencia al alcohol, 25 a 50mg de tiamina administrada de manera intravenosa se recomienda para evitar la encefalopatía de Wernicke. Esta vitamina debe ser administrada posterior a la administración de glucosa ya que es un cofactor necesario para el metabolismo de la glucosa. Se ha reportado daño severo e irreversible cerebelar y del tallo cerebral cuando se administra glucosa a los pacientes con SSE sin la administración concomitante de tiamina. El valor de los multivitamínicos o bien de otras vitaminas del complejo B como profiláctico en los pacientes con SSE no se ha comprobado.(13,14) Para los pacientes con un puntaje total CIWA menor de 10 y sin alucinaciones o desorientación, el cuidado de soporte es suficiente. Los estudios que se han revisado varían en su umbral para iniciar la terapia con benzodiacepinas. El cuidado de soporte para los pacientes con una supresión leve y quienes tienen un marcador CWA-Ar mayores de 10 hasta 15 si el paciente está en una unidad de detoxificación con personal adecuado o bien en una sala de emergencias llena, el proveer cuidados de soporte puede tomar al inicio 10 minutos de cada hora en un principio, después menos, esto de acuerdo a la estabilización del paciente. Tal cuidado no previene necesariamente la presentación de convulsiones o alucinaciones. Para

los pacientes quienes tienen una puntuación mayor de 10 o bien que experimentan alucinaciones o desorientación, se debe considerar la farmacoterapia adyuvante. No se recomienda el uso de neurolépticos como rutina o bien profilaxis dada la falta de evidencia de su utilidad o bien por sus efectos adversos, particularmente que disminuyen el umbral de las convulsiones. Sin embargo, los pacientes que presentan una agitación severa, alteraciones del juicio y alucinaciones pueden requerir haloperidol (0.5 a 5mg via oral, intramuscular o intravenosa cada 2 a 4 horas, según se requiera) en adición a la benzodiacepina. Muchos fármacos sedantes, incluyendo las benzodiacepinas han sido utilizadas para yugular los síntomas de la supresión etílica. Se ha considerado a las benzodiacepinas como la piedra angular para el SSE ya que tienen efectos anticonvulsivantes y sedantes. Se han hecho varios metaanálisis, los cuales reportan evidencia en la eficacia del uso de benzodiacepinas, ya que reducen la severidad de los síntomas y signos de la supresión y prevenir las complicaciones. Todas las benzodiacepinas parecen tener una eficacia similar y de aquí resultan dos puntos relevantes. En principio, se debe iniciar el tratamiento con benzodiacepinas de manera temprana, como lo indica la CIWA-Ar, en lugar de esperar que la supresión avance. Segundo, deben ser usadas las dosis adecuadas de benzodiacepinas (20mg de diacepam o 4mg de loracepam). Estas dosis tan altas son requeridas para contrarrestar la tolerancia que la mayoría de las personas con dependencia al alcohol tienen a estos fármacos. Las dosis elevadas administradas de forma temprana, junto con un monitoreo constante del CIWA-Ar, son consideradas seguras y pueden abolir la sedación tardía que ocurre con el inicio de la administración de dosis más bajas.(6) En cuanto al uso de los beta bloqueadores, existe cierta evidencia de que se reduce la intensidad de los síntomas de la supresión (6,10). Estos fármacos tan versátiles se han usado también en la supresión etílica, y se ha visto que mejoran los síntomas de descarga adrenérgica ocasionada. Existen revisiones de estos estudios y las cuales revelan que estos efectos son primariamente causados por la reducción de las manifestaciones autonómicas de la supresión. Los beta bloqueadores no tienen efecto anticonvulsivante y no se han hecho estudios que indiquen si disminuyen o aumenten las convulsiones durante la supresión. Los beta-bloqueadores inhiben la estimulación adrenérgica y reducen los requerimientos de oxígeno (reduciendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el estrés sistólico parietal). Por virtud de su inotropismo negativo, tienden a normalizar la función sistólica hiperdinámica y a disminuir el gradiente interventricular. Los beta bloqueadores se unen de forma competitiva a los receptores beta adrenérgicos del organismo, ubicados principalmente en el corazón (cuando son cardioselectivos como los es el metoprolol) o en el sistema nervioso central (cuando se unen a diversos tipos de receptores, como los es el propranolol), los cuales se encargan de disparar el mecanismo conocido como de “pelea o huida”, el cual se encarga de aumentar frecuencia cardíaca, temperatura, tensión arterial, vasodilatación y otros mecanismos responsables de la supervivencia del individuo como

respuesta a liberación de adrenalina y otras hormonas contrarreguladoras. Debido al aumento de los neurotransmisores excitatorios el cuerpo del individuo con supresión etílica se encuentra en un constante estado de “pelea o huida”, caracterizado por la presencia de taquicardia, hipertensión, fiebre, vasodilatación, sudoración, temblor. Es aquí en donde entra en juego el mecanismo de acción de los fármacos betabloqueadores, es decir, el uso de estos medicamentos bloqueará la acción de las hormonas contrarreguladoras (como la adrenalina) y de esta manera la intensidad de los síntomas adrenérgicos disminuirán (10,12) También existen estudios que sugieren que los beta bloqueadores reducen el temblor durante la supresión de la ingesta de alcohol e incluso también se le ha relacionado con una menor tasa de recaídas para los bebedores crónicos, ya que en un estudio realizado con atenolol se vio una reducción del riesgo de recaída de un 65% en comparación con placebo. Sin embargo, no deben ser administrados como monoterapia, ya que sólo reducen los signos y síntomas del SSE, pero no reducen el delirium ni las convulsiones. Su uso está indicado solo en conjunción con las benzodiazepinas (12,13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente el tratamiento de la supresión se basa en la administración de diversos fármacos, entre ellos se encuentran en primer lugar y como tratamiento de elección, las benzodiazepinas (6,10). Existen diversos fármacos que se pueden administrar de manera conjunta, entre ellos los betabloqueadores (10,12). Bajo este principio, se asume que el uso de un beta bloqueador es de utilidad en la disminución de la intensidad de los síntomas del SSE dado que hay una gran estimulación del sistema nervioso central simpático y como consecuencia, de estimulación adrenérgica. A pesar de las ventajas que podría tener el uso de un betabloqueador no selectivo, no hay estudios que lo comparen con un betabloqueador cardioselectivo para el control de los signos y síntomas de supresión etflica ya descritos. Este estudio si demuestra que el betabloqueador no cardioselectivo es mejor, se podría sugerir como parte del tratamiento indicado en los protocolos terapéuticos ya existentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será mayor el efecto sobre la disminución de los síntomas de estimulación simpática en el síndrome de supresión etflica y su gravedad en los pacientes que reciban propranolol en comparación con los que reciban metoprolol durante 48 y 72 horas?

HIPÓTESIS

Habrá una mayor disminución promedio en los síntomas de estimulación simpática en el síndrome de supresión etflica y en su gravedad en pacientes que reciban propranolol en comparación con los pacientes que reciban metoprolol a las 48 y 72 horas.

3. OBJETIVOS

a. General.

Determinar si será mayor el efecto sobre la disminución de los síntomas de estimulación adrenérgica en el síndrome de supresión etflica y su gravedad en pacientes que reciban propranolol en comparación con los que reciban metoprolol a las 48 y 72 horas.

b. Específicos.

Determinar el cambio promedio de los síntomas de estimulación simpática en pacientes con síndrome de supresión etflica a las 48 y 72 horas de haber recibido propranolol.

Determinar el cambio promedio de los síntomas de estimulación simpática en pacientes con síndrome de supresión etflica a las 48 y 72 horas de haber recibido metoprolol.

Determinar la diferencia en la proporción de pacientes con supresión etflica de acuerdo a la gravedad por betabloqueador recibido (propranolol ó metoprolol).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio.

Ensayo clínico controlado no aleatorizado,

Lugar de estudio: Hospital de la Secretaria de Salud (Hospital General de Xoco)

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de supresión etílica.

b. Definición de variables

VARIABLE DEPENDIENTE	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Unidades de medición
Gravedad de la supresión etílica	Por interrogatorio directo y utilizando formato impreso se aplica la escala Ciwa-Ar (ver Anexo) al ingreso, a las 48 y 72hs, 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)
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 cardíaca	La técnica se realiza por palpación con el pulpejo de los dedos índice y pulgar, contabilizando las pulsaciones con un reloj segundero. El pulso se tomara de arteria radial, durante 60 segundos.	Cuantitativa continua	Número de pulsaciones 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

c. Selección de muestra

c.1 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

c.2 Criterios de exclusión

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

Insuficiencia cardíaca establecida

Antecedente previo de Infarto Agudo al Miocardio

Enfermedad psiquiátrica

Consumo de drogas ilícitas

Alergia y/o condición que contraindique el uso de propranolol y/o metoprolol

c.3 Criterios de eliminación

Presencia de un evento adverso secundario al medicamento de prueba

No administración del medicamento de prueba por al menos 24 hs o mas previas a la evaluación clínica

d. Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico (secuencial hasta completar la cuota)

e. Cálculo de la muestra

Fórmula:

$$n = \frac{(Z\beta)^2 (s)^{2*}}{(d)^2}$$

*Molinero Luis M. **Cálculo del tamaño de muestra.**
Métodos secuenciales Asociación de la Sociedad española de Hipertensión, Madrid 2002.

d. Precisión de nuestro estudio (en este caso 6 mmHg)

n. Número de individuos

Zβ. Valor crítico de la distribución normal o sea 1.96

s. Varianza, en este caso es de 6mmHg por estudios previos

Substituimos valores:

$$n = \frac{(1.96)^2(19.72)^2}{(6)^2}$$

Se realizan cálculos

$$n = \frac{(3.84) (388.87)}{36}$$

$$n = \frac{1,493.29}{36}$$

$$n = 41.48$$

f. Procedimientos

Se tomarán los ingresos consecutivos con diagnóstico de supresión etílica en el hospital de Xoco, se tomarán los signos vitales de acuerdo a la técnica anteriormente descrita, se tomarán laboratorios (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos) para valorar el estado hidroelectrolítico del paciente y de acuerdo a este se canalizará con solución salina 0.9%. Se aplicará la escala CIWA-Ar a través de formato impreso y de acuerdo a la puntuación obtenida se decidirá el tratamiento y se aleatorizará el medicamento β bloqueador a recibir. Se volverá a aplicar la escala Ciwa-Ar a las 48 y 72hs además de que se mantendrá estrecha vigilancia sobre los pacientes al tomar signos vitales cada 4 horas por el personal de enfermería y una vez cada 8 horas por el médico encargado del estudio. Una vez que el síndrome de supresión etílica remita, el paciente será dado de alta.

g. Hoja recolectora de datos y carta de consentimiento informado,

Ver cuadro II.

h. 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, con comparación de medias entre dos tratamientos. Para las variables no paramétricas se utilizará ji cuadrada. Para valorar los cambios entre e intragrupo se realizará análisis de varianza (ANOVA).

j. Condiciones y apoyos financieros

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

CUADRO II. HOJA RECOLECTORA DE DATOS

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 panico como los que se ven en el delirio severo o reacciones esquizofrenicas

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 comezon, 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 severa

- 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 días
- 4 Desorientado en tiempo y persona

Marcador final para CIWA-Ar _____

Marcador maximo posible _____

5. Resultados

Cuarenta y tres pacientes cumplieron los criterios de inclusión, uno de ellos fue eliminado por presentar hipertensión arterial esencial y sistémica. Se incluyeron en el análisis 42 pacientes, de los cuales fueron asignados a recibir uno de dos betabloqueadores, propranolol (n=21) y metoprolol (n=21). La edad promedio de los pacientes fue 33 años sin diferencias estadísticas entre los grupos de betabloqueador recibido.

Al comparar la respuesta de los pacientes al ingreso, 48 y 72 horas por betabloqueador recibido (propranolol vs metoprolol), al ingreso al estudio, hubo diferencias estadísticamente significativas en algunos de los síntomas de estimulación adrenérgica (presión arterial sistólica y diastólica). No hubo diferencias en la presión arterial media, en la temperatura corporal ni en la frecuencia cardíaca ($p > 0.05$). A las 48 horas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica, en la presión arterial media y la temperatura corporal ($p < 0.05$). A las 72 horas, solo hubo diferencias en la presión arterial sistólica, diastólica y media ($p < 0.05$).

Al comparar los cambios en los síntomas de estimulación adrenérgica en la etapa basal, a las 48 y 72 horas por grupo de tratamiento. En el grupo de pacientes que recibió metoprolol, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardíaca ($F=8.22$, $p=0.0007$). En el grupo que recibió propranolol, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en temperatura corporal ($F= 6.37$, $p= 0.0031$) y en la frecuencia cardíaca ($F=17.71$, $p<0.0001$).

Cuadro II. Síntomas de estimulación adrenérgica en los pacientes en la etapa basal, a las 48 y 72 horas post-tratamiento. Comparación entre grupos de tratamiento e intragrupos.

	METOPROLOL n=21 promedio±de	PROPRANOLOL n=21 promedio±de	Valor de p*
SISTOLICA			
Basal	140.95 ± 19.72	126.66 ± 15.59	0.01
48hs	135.42 ± 20.50	124.76 ± 12.89	0.02
72hs	128.57 ± 16.51	119.57 ± 13.52	0.03
Valor de p**	0.11	0.24	
DIASTOLICA			
Basal	87.85 ± 11.68	80.47 ± 11.63	0.046
48hs	84 ± 13.55	79.76 ± 9.54	0.12
72hs	82.14 ± 11.68	75.28 ± 9.83	0.02
Valor de p**	0.31	0.22	
PRESION ARTERIAL MEDIA			
Basal	103.38 ± 15.54	95.80 ± 11.86	0.08
48hs	100.98 ± 14.69	94.71 ± 9.85	0.05
72hs	97.90 ± 12.67	90.0 ± 10.84	0.02
Valor de p**	0.46	0.19	
TEMPERATURA			
Basal	37.05 ± .84	36.87 ± 0.64	0.44
48hs	36.78 ± .887	36.39 ± 0.50	0.04
72hs	36.51 ± .57	36.33 ± .42	0.12
Valor de p**	0.009	0.0031	
FRECUENCIA CARDIACA			
Basal	103.04 ± 15.98	102.47 ± 11.89	0.89
48hs	90.76 ± 23.31	87.85 ± 13.74	0.31
72hs	80.28 ± 13.97	78.47 ± 13.77	0.33
Valor de p**	0.0007	0.001	

Comparación entre grupos.-*T student

Comparación intragrupos.- **Análisis de varianza de una vía

Con respecto a la gravedad de la supresión etflica, al comparar entre grupos de tratamiento, no se encontraron diferencias en la etapa basal, a las 48 ni a las 72 horas posteriores a haber recibido el betabloqueador (metoprolol vs propranolol) ($p > 0.05$). Al comparar la

proporción de pacientes de acuerdo al grado de supresión etílica por grupo de tratamiento (metoprolol o propranolol) más del 90% de los pacientes tuvo supresión etílica grave en la etapa basal (90.4% vs 95.2%), con disminución a las 48 horas (47.6% vs 57.1%) y a las 72 horas (14.3% vs 28.5%).

Cuadro III. Grado de supresión etílica en los pacientes en la etapa basal, a las 48 y 72 horas post-tratamiento. Comparación entre e intragrupos de tratamiento para escala de severidad

Variable	BASAL		48hs		72HS		Valor de p*
	n	%	N	%	n	%	
PROPRANOLOL							
LEVE	0	0	7	33.3	12	57.1	<0.01
MODERADA	1	4.7	2	9.5	3	14.2	
GRAVE	20	95.2	12	57.1	6	28.5	
METOPROLOL							
LEVE	1	4.7	6	28.7	12	.1	<0.01
MODERADA	1	4.7	5	23.8	12	19.1	
GRAVE	19	90.4	10	47.6	3	14.3	
Valor de p*	0.59		0.46		0.34		

*Prueba exacta de Fisher

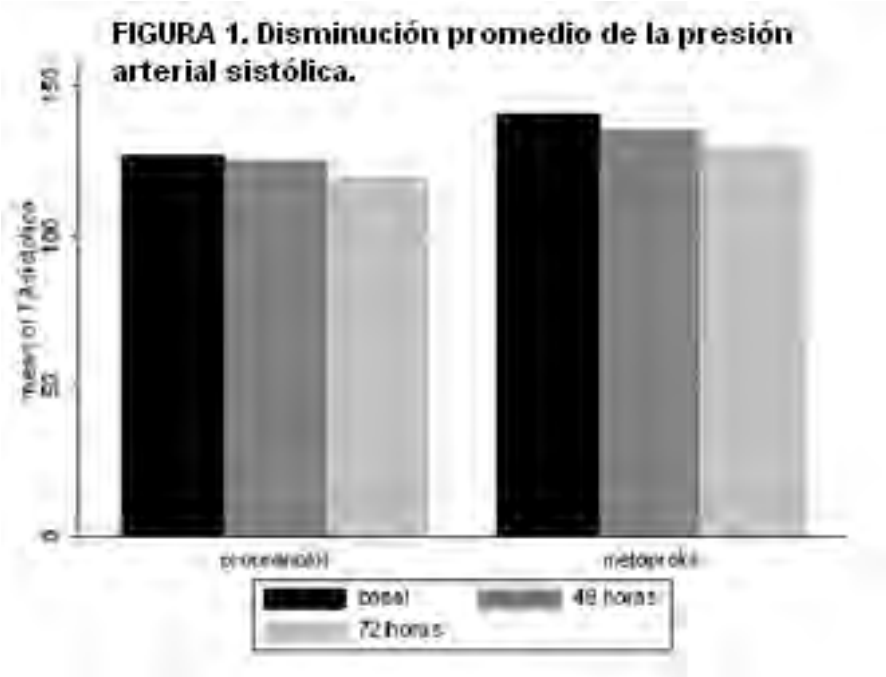


FIGURA 1. Disminución promedio de la presión arterial sistólica basal, a las 48 y 72hs por grupo de tratamiento.

FIGURA 2. Disminución promedio de la presión arterial diastólica

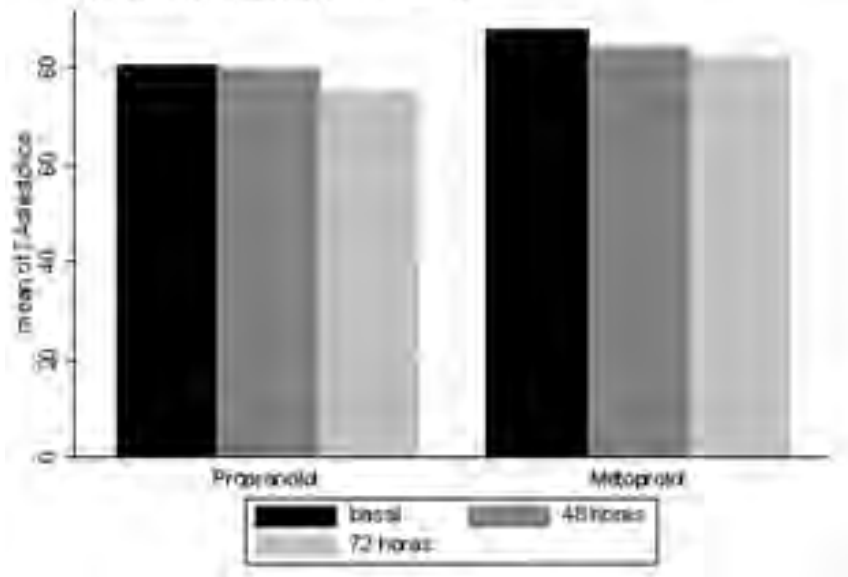


FIGURA 2. Disminución promedio de la presión arterial diastólica basal, a las 48 y 72hs por grupo de tratamiento.

FIGURA 3. Disminución promedio de la presión arterial media

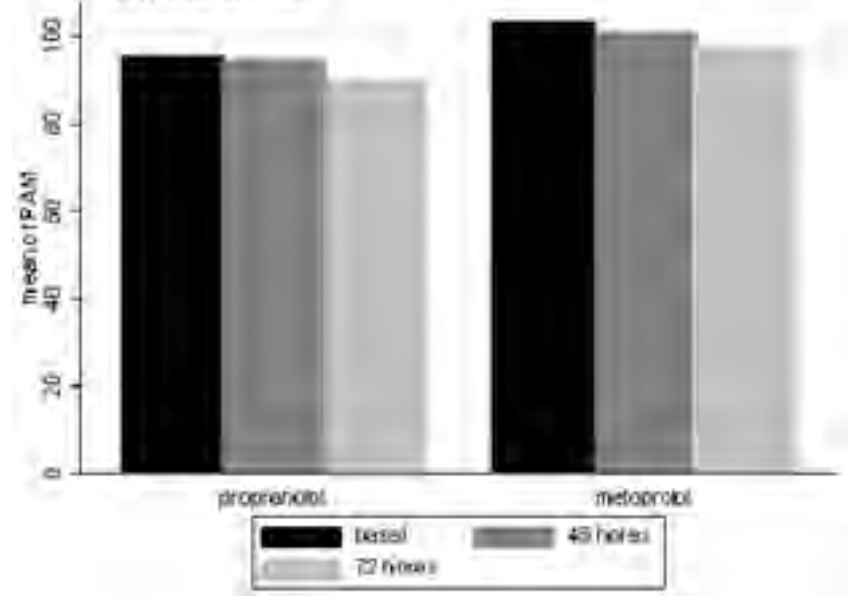


FIGURA 3. Disminución promedio de la presión arterial media basal, a las 48 y 72hs por grupo de tratamiento.

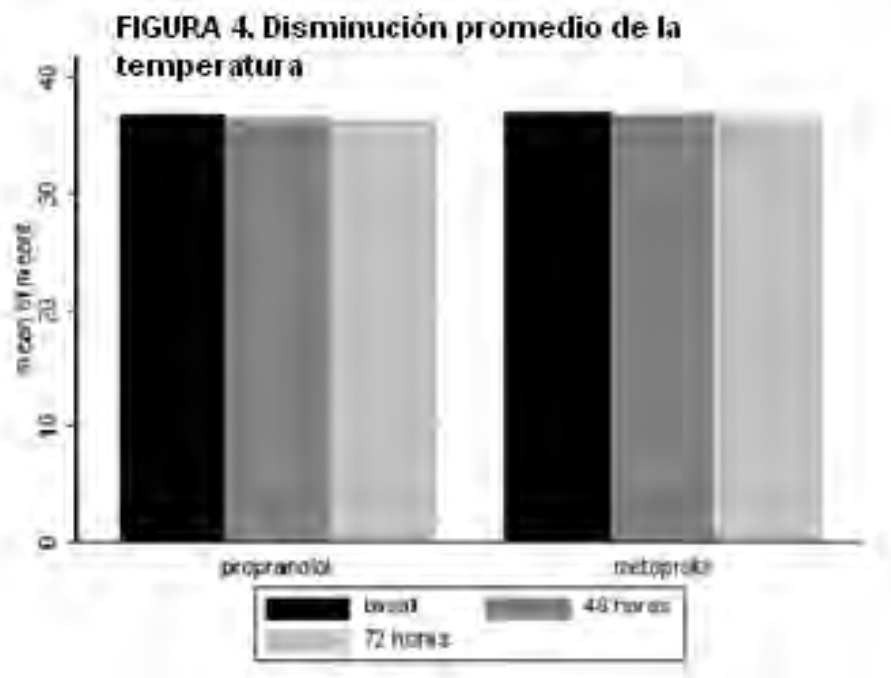


FIGURA 4. Disminución promedio de la temperatura basal, a las 48 y 72hs por grupo de tratamiento.

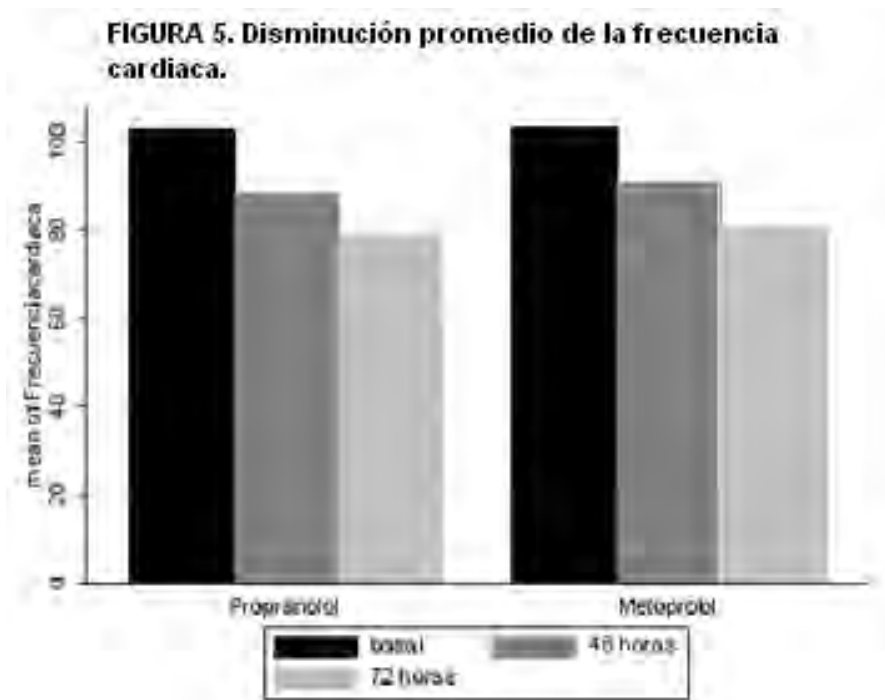


FIGURA 5. Disminución promedio de la frecuencia cardiaca basal, a las 48 y 72hs por grupo de tratamiento

6. Discusión.

El tratamiento estándar del síndrome de supresión etílica está basado en la sedación del paciente, principalmente benzodiacepinas (4-6). Sin embargo, el uso de otros medicamentos, conocidos en forma general como adyuvantes también está permitido debido a que mejoran la gravedad de la sintomatología de este síndrome (4,5). Hasta el momento, existen pocos estudios que comparen el uso de fármacos adyuvantes para el control de la sintomatología adrenérgica en el síndrome de supresión etílica (1,6). En este estudio comparamos el efecto de dos fármacos adyuvantes, específicamente betabloqueadores, uno cardioselectivo (metoprolol) y otro no cardioselectivo (propranolol), sobre los síntomas de estimulación adrenérgica en el síndrome de supresión etílica. Los principales resultados de este estudio indican que no existe diferencia en el tratamiento de las variables estudiadas cuando se administra propranolol o metoprolol cuando se comparan los resultados entre grupos, sin embargo, cuando se valoró el tratamiento dentro de los grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas para las variables estudiadas a las 48 y 72hs posteriores al inicio del tratamiento, lo cual es consistente con otros estudios (8,11,12). A diferencia de otros estudios, en el cual se reporta que el propranolol puede enmascarar los síntomas de la supresión temprana (3), en estudio no se encontró dicho efecto adverso. En los tres días de seguimiento no se registraron efectos adversos en los pacientes tratados. Los dos fármacos demostraron disminuir la severidad de la supresión etílica además de ser seguros cuando se administran como medicamento adyuvante en este síndrome.

Debido a las limitaciones de este estudio, como lo son el tamaño pequeño de la muestra, con un poder estadístico bajo, así como el tipo de selección de la muestra que no fue aleatorio, no se pueden generalizar las conclusiones a la población general, por lo cual se requieren más estudios para valorar los cambios promedio de los síntomas de estimulación adrenérgica en el síndrome de supresión etílica, específicamente frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, diastólica, media así como temperatura y escala Ciwa-Ar .

7. Conclusiones

En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en los cambios promedio de la tensión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca entre los grupos tratados con metoprolol o propranolol. Se encontró diferencia significativa en los cambios promedio de la temperatura las 48hs pero no a las 72hs. No hubo diferencias significativas entre grupos para la escala Ciwa-Ar. Se encontró diferencia significativa dentro de los grupos en tratamiento con metoprolol o propranolol tanto a las 48hs como a las 72hs.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *ML Kraus, LD Gottlieb, RI Horwitz, and M Anscher* **RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ATENOLOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL WITHDRAWAL.** NEJM Volume 313:905-909 October 10, 1985 Number 15.
2. *Wayne Hall, Deborah Zado;* **THE ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME;** *The Lancet* 1997; 349:1897-1900.
3. Ashok Jain, MD, MPH, ABMT Edward Newton, MD **WITHDRAWAL SYNDROMES, CME,** November 15, 2005.
4. Michael F. Mayo-Smith, MD MPH*, Paul Cushman Jr., MD **PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL: A Meta-Analysis and Evidence-Based Practice Guideline** JAMA, July 9, 1997 - Vol. 278, No. 2
5. Kosten R, Thomas, O'connor, Patrick; **MANAGEMENT OF DRUG AND ALCOHOL WITHDRAWAL** N Eng J Med 2003;348:1786-95.
6. M. Holbrook, Crowther, Renée; **DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE ALCOHOL WITHDRAWAL,** CMAJ, Mar 9, 1999; 160(5)
7. Flier, Jeffrey, Underhill, Lisa, **MEDICAL DISORDERS OF ALCOHOLISM,** Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston, N Eng J Medm Oct 19, 1995.
8. Bayard Max, Mcintyre Jonah, **ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME,** American Academy of Family Physicians, 2004.
9. 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.
10. Salud Publica de México, **STRONG ALCOHOL CONSUMPTION PATTERNS IN PATIENTS ATTENDING EMERGENCY ROOM.** 2005.
11. 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
12. 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 May;149(5):1089-93.
13. Dissanaik S, Halldorsson A, Frezza EE, Griswold J **AN ETHANOL PROTOCOL TO PREVENT ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME** J Am Coll Surg. 2006 Aug;203(2):186-91. Epub 2006 Jun 22
14. Vabret F. **ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME: MANAGING AND TREATMENT PROTOCOL** Rev Prat. 2006 May 31;56(10):1093-9
15. Weaver MF, Hoffman HJ, Johnson RE, Mauck K. **ALCOHOL WITHDRAWAL PHARMACOTHERAPY FOR INPATIENTS WITH MEDICAL COMORBIDITY** J Addict Dis. 2006;25(2):17-24
16. Giovanni Addolorato, MD,^a Lorenzo Leggio, MD,^a Ludovico Abenavoli, MD,^a Roberta Agabio, MD,^b Fabio Caputo **BACLOFEN IN THE TREATMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME: A COMPARATIVE STUDY VS DIAZEPAM** The American Journal of Medicine(2006) 119, 276.
17. Williams, David; Andrew McBride **A COMPARISON OF RATING SCALES FOR THE ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME** Alcohol and Alcoholism Vol 36, No. 2 pp104-108, 2001.
18. Andreas J. Bartsch,¹ György Homola,¹ Armin Biller,¹ Stephen M. Smith **MANIFESTATIONS OF EARLY BRAIN RECOVERY ASSOCIATED WITH ABSTINENCE FROM ALCOHOLISM** Brain (2007), 130, 36–47

19. T. Hillemacher, H. Frieling, K. Bayerlein, J. Wilhelm, J. Kornhuber, S. Bleich **BIOLOGICAL MARKERS TO PREDICT PREVIOUS ALCOHOL WITHDRAWAL SEIZURES: A RISK ASSESSMENT** *J Neural Transm* (2007) 114: 151–154
20. *Michael R. Bard, MD, FACS, Claudia E. Goettler, MD, FACS, Eric A. Toschlog, MD, FACS* **ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME: TURNING MINOR INJURIES INTO A MAJOR PROBLEM**, *The Journal of TRAUMA_ Injury, Infection, and Critical Care*
21. Spies, Claudia D. MD; Dubisz, Norman RA; Neumann, Tim MD; Blum, Susanne MD; Muller, Christian PhD; **THERAPY OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS FOLLOWING TRAUMA: RESULTS OF A PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL** *Critical Care Medicine* Volume 24(3), March 1996, pp 414-422