



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“ALTERACIONES DEL QTc EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA
Y DELIRIUM TREMENS”

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA DRA. JALPILLA BARAJAS MIRIAM
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DR. GERMÁN AYALA VARGAS
DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA

2013



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.

“Alteraciones del QTc en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens”

Autor: Dra. Miriam Jalpilla Barajas

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

“Alteraciones del QTc en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens”

Autor: Dra. Miriam Jalpilla Barajas

Vo. Bo.

Dr. Germán Ayala Vargas

Director de tesis

Profesor asociado al curso de especialización en Medicina Interna del Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dr. César Iván Elizalde Barrera

Director de tesis

Profesor asociado al curso de especialización en Medicina Interna del Hospital General Ticomán

A mis padres Victoria y Luis porque desde que tengo uso de razón se han esforzado en darme lo mejor, siempre a mi lado con su inmenso amor incondicional; sé que lo bueno que puedo ser, lo aprendí de ellos; sin dejar de mencionar a mi hermana Nayelli y toda mi familia; mi refugio eterno...

A mi tía María del Rosario Macías Ojeda porque me ha dado la lección más grande, enfrentar los problemas con dignidad; nunca vencerme porque todo acaba cuando olvidamos a las personas, nuestros objetivos y principios, nosotros jamás te olvidamos; hoy más que nunca estás con todos nosotros y conmigo siempre.

A ti Carlos por ser incondicional, por tu paciencia y amor, hoy una motivación más que ha dado a mi vida un giro sorprendente.

A mis amigos David, Mayra, Talía, Mayren, Esmeralda, Jared, Víctor, porque me han enseñado a compartir, por tantos momentos de alegría y esfuerzo, no importa que pase el tiempo ni lo que hagamos en nuestras vidas, siempre están presentes de una u otra manera.

Un enorme reconocimiento a mis maestros que durante la residencia nos impulsaron de diferentes formas a dar siempre más, y especialmente al Doctor Lozano por motivarnos a ser siempre los mejores, su interés por que seamos especialistas brillantes pero sobre todo con una gran calidad humana.

Orgullosa de la Institución que me recibió para hacer la especialidad y de mi maravillosa Universidad Nacional Autónoma de México, me siento comprometida a retribuir con mi trabajo todo lo que me han dado a manos llenas.

ÍNDICE

Resumen.....	7
Antecedentes.....	9
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	14
Justificación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Metodología	
- Características metodológicas del estudio.....	16
- Tipo de estudio.....	16
- Definición del universo.....	16
- Criterios: inclusión, exclusión, interrupción y eliminación.....	16
- Cálculo de la muestra.....	17
- Definición de variables.....	18
- Material y métodos.....	18
Análisis estadístico.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Anexos.....	26
Bibliografía.....	27

Resumen.

Antecedentes: En el SAA y delirium tremens las benzodiacepinas son el tratamiento de elección, previene crisis epilépticas y delirium tremens, aún así 5% desarrollarán delirium tremens; el haloperidol yugula sus síntomas, pero puede prolongar el QTc por lo que requiere una adecuada selección de pacientes para evitar alteraciones electrocardiográficas letales.

Objetivo: Determinar si el haloperidol en pacientes con SAA y delirium tremens prolonga QTc.

Material y método: estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prospectivo, en pacientes mexicanos con diagnóstico de síndrome de abstinencia al alcohol y delirium tremens. Se toma ECG y se mide QTc basal, inician tratamiento con diacepam, y solo a aquellos que desarrollan delirium tremens se inicia haloperidol dosis respuesta; siempre y cuando cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, y se realizan un segundo ECG posterior al uso del haloperidol.

Resultados: QTc basal en pacientes con haloperidol 40.91 ms +/-0.951 (IC 40.59- 41.24) v/s 41.11 ms +/-1.132 (IC 40.73-41.50) p = 0.168. QTc posterior en el grupo de pacientes con benzodiacepinas no se prolongo; en el grupo con haloperidol se prolongo en 17 pacientes, chi cuadrada p: 0.0001.

El coeficiente de correlación entre la duración de meses de ingesta sin parar y la prolongación del QTc rho: 0.523, p: 0.001 y r²:0.2735. La asociación entre la dosis de haloperidol en relación con la prolongación del QTc es 50 mg día, rho 0.758, p: 0.0001; IC (60.11- 40.63) y r²:0.5745.

Conclusión: Haloperidol IV en el SAA y delirium tremens prolonga el QT a partir de 50 mg día.

Palabras clave: SAA síndrome de abstinencia alcohólica, QTc intervalo QT corregido, ECG electrocardiograma.

Abstract.

Background: In the SAA and delirium tremens benzodiazepines are the treatment of choice, prevents seizures and delirium tremens, still 5% develop delirium tremens, their symptoms are decreased by haloperidol, but may prolong the QTc and therefore requires an adequate selection of patients to avoid lethal electrocardiographic changes.

Objective: To determine whether haloperidol in patients with SAA and delirium tremens prolonged QTc.

Material and Methods: Cohort, observational, longitudinal, prospective study in Mexican patients diagnosed with alcohol withdrawal and delirium tremens. ECG is taken and measured baseline QTc, initiate treatment with diazepam, and only those who develop delirium tremens haloperidol dose response is initiated, provided they meet the criteria for inclusion and exclusion, and perform a second ECG after use haloperidol.

Results: in patients with baseline QTchaloperidol $40.91\text{ms} \pm 0.951$ (CI 40.59-41.24) v /s $41.11\text{ms} \pm 1.132$ (CI 40.73-41.50) $p = 0.168$. QTc later in the benzodiazepine group of patients was not prolonged, in the haloperidol group was prolonged in 17 patients, chi square $p = 0.0001$. The correlation coefficient between the duration of non-stop months of intake and the prolongation of QTc $\rho: 0.523, p = 0.001, r^2: 0.2735$. The association between dose of haloperidol in relation to the prolongation of QTc is 50 mg daily, $\rho 0.758, p: 0.0001, CI (60.11-40.63), \text{ and } r^2: 0.5745$.

Conclusion: Haloperidol IV in the SAA and delirium tremens prolongs the QTc from 50 mg daily.

Keywords: SAA alcohol withdrawal syndrome, QTc corrected QT interval, ECG electrocardiogram.

Antecedentes.

El consumo excesivo de alcohol representa una causa importante de los ingresos en los Servicios de Medicina Interna de nuestro país, la dependencia del alcohol es un problema de salud pública ⁽¹⁾.

Más de 80% de los casos reciben atención hospitalaria, y entre 15 y 20% restante son atendidos por médicos de atención primaria ^(1, 2).

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida en México, su ingesta tiene consecuencias adversas para la salud: daño hepático, alteraciones nutricionales, deterioros cognitivos, accidentes automovilísticos, algunos cánceres, etc ⁽²⁾.

El síndrome de abstinencia de alcohol lo padecen individuos con consumo crónico de esta sustancia que lo disminuyen o lo suspenden por completo en forma brusca ^(1,3, 2,4).

El DSM-IV incluye este cuadro en el apartado de trastornos inducidos por sustancias, que lo define con base en tres criterios ^(2-5,21-23):

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

La historia clínica y el examen físico establecen el diagnóstico, por lo que es fundamental identificar la cantidad ingerida de alcohol, duración de su consumo, tiempo de abstinencia, antecedentes de síndrome de abstinencia de alcohol, condiciones psiquiátricas y abuso de otras drogas.

Las manifestaciones del síndrome de abstinencia alcohólica sobrevienen luego de suspender o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol durante al menos 3 meses sin interrumpido, aproximadamente de 6 a 24 horas después del último periodo de ingesta, la gravedad del mismo parece ser dosis dependiente. Los síntomas y signos de abstinencia pueden agruparse en tres categorías: excitabilidad del sistema nervioso central, del sistema nervioso autónomo y alteraciones cognitivas ^(2, 3, 7, 10, 6, 7, 8). El cuadro clínico incluye síntomas de estimulación adrenérgica como: sudoración, taquicardia, temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas, agitación psicomotora, ansiedad y crisis epilépticas. Éstas se deben a un reajuste homeostático del sistema nervioso central, es decir, una neuro adaptación que ocurre después de una intoxicación prolongada con alcohol ^(7, 8).

La fisiopatología del síndrome de abstinencia alcohólica obedece a que la intoxicación crónica con alcohol, afecta varios sistemas de neurotransmisión, entre ellos la disminución del tono GABA, responsable de la neurotransmisión inhibitoria y de muchos de los síntomas del síndrome abstinencia alcohólica; y la reducción de los receptores de N metil- D-aspartato, lo que aumenta el flujo de calcio, y en consecuencia la despolarización y estimulación de la neurotransmisión excitatoria; otros mecanismos son estimulados durante el retiro del alcohol, debido a que hay aumento de la transmisión dopaminérgica, posible responsable de las alucinaciones. La

hiperactividad simpática se da por un incremento en la transmisión noradrenérgica y el aumento en la secreción de cortisol por la activación del eje hipotálamo hipófisis^(1, 11).

Si bien no se han identificado receptores cerebrales específicos para el alcohol (como ocurre con otros tóxicos: opiáceos, benzodiacepinas), se considera que la mayor parte de las acciones del alcohol se deben a su interacción con dos receptores concretos: el receptor GABA (también denominado complejo receptor GABA-ionóforo Cl⁻) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. Aunque hay otros neurotransmisores inhibidores (glicina, adenosina), el GABA es el neurotransmisor inhibidor por excelencia del SNC: las neuronas que lo utilizan como neurotransmisor disminuyen de manera transitoria las respuestas de otras neuronas a estímulos posteriores. Por el contrario, el glutamato, junto con el aspartato es el neurotransmisor excitador por excelencia del SNC. La respuesta de las neuronas inervadas por estímulo del glutamato se ve aumentada. El alcohol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente, en el ámbito cerebral, el alcohol potencia al inhibidor, e inhibe al excitador por lo que se considera que sus acciones son propiamente las de un depresor del SNC. El acetaldehído, un producto del metabolismo del alcohol, parece combinarse con ciertas proteínas comportándose como un falso neurotransmisor que interfiere en el estímulo excitador del SNC motivando la supresión crónica de la misma. En respuesta, el cerebro aumenta la síntesis de neurotransmisores como la norepinefrina, serotonina y dopamina. Esto explicaría la clínica del síndrome de abstinencia alcohólica en el que predominarían los efectos adrenérgicos centrales produciendo síntomas característicos como delirium, alucinaciones, midriasis, temblor, convulsiones, taquicardia, hipertensión e hiperventilación.

En este sentido se han detectado niveles elevados de catecolaminas y sus metabolitos en plasma y orina durante el síndrome de abstinencia alcohólica, la medición directa de norepinefrina muestra una elevación de niveles directamente relacionada con su gravedad. También se ha demostrado un aumento en los niveles de dopamina y el ácido homovalínico. El alcohol disminuye la actividad del locus ceruleus donde los alfa 2 receptores han demostrado su relación con la dependencia alcohólica revertida experimentalmente con yohimbina (alfa 2 antagonista) y con éxito terapéutico en el síndrome de abstinencia con clonidina (alfa 2 agonista), sin embargo nunca como tratamiento único en este síndrome⁽⁹⁾.

El delirium tremens según los criterios del DSM IV mencionan debe cumplir con las características mencionadas a continuación:

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

También puede presentarse un cuadro adicional que incluye síntomas como: visión borrosa, alteraciones de la conciencia y la orientación, ideación paranoide, inatención y estado de hiperactividad con temblor.

Este cuadro se conoce como *delirium* y sucede entre el segundo y cuarto día después de que un individuo suspende el consumo de alcohol. Las convulsiones, alucinaciones y el *delirium* se consideran complicaciones tardías y mayores. El delirium tremens es la expresión clínica más grave

del síndrome de abstinencia alcohólica, se produce en el 5% de los alcohólicos, muchos casos desarrollan delirium tremens tras una convulsión.

El episodio de delirium no dura más de 72 horas en el 75-80% de los casos^(15,30), suele terminar de forma abrupta, con el enfermo alerta, lúcido, cansado y con amnesia para el episodio. Alrededor de un 8% puede durar más de 4 días, los factores de riesgo para padecerlo son: enfermedades concurrentes, historia previa de delirium, antecedentes de convulsiones por abstinencia y cantidad de ingestión de alcohol, los síntomas suelen remitir en 3-5 días, la duración del delirium es muy variable, desde horas a días. La mortalidad sin tratamiento oscila entre 10-15%.

El objetivo del tratamiento es corregir los síntomas de abstinencia, prevenir el desarrollo de convulsiones y delirium tremens; pocos trabajos han analizado de forma fiable el tratamiento de pacientes graves y muy pocos para el uso del delirium tremens.

Se ha utilizado la escala de la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) que además de clasificar, ayuda a monitorear y medicar a los pacientes que desarrollan supresión, en ella también se aprecia como tratamiento de primera línea el uso de las benzodiazepinas y otros medicamentos adyuvantes para problemas específicos, como por ejemplo, el uso de beta bloqueadores disminuyen los síntomas de descarga adrenérgica ya que dichos efectos son primariamente causados por la reducción de las manifestaciones autonómicas de la supresión; inhiben la estimulación adrenérgica y reducen los requerimientos de oxígeno (reducen la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica y el estrés sistólico parietal), tienden a normalizar la función sistólica hiperdinámica y a disminuir el gradiente interventricular. Su uso debe ser de la mano de benzodiazepinas y al parecer en nada disminuyen los síntomas de delirium tremens^(12, 13).

Las benzodiazepinas han sido aceptadas para el uso de la supresión etílica en Canadá desde 1960, pocos medicamentos han mostrado una adecuada implicación en el padecimiento, con ellos se pretende generar efectos de sedación, disminuir la ansiedad, las crisis convulsivas, y relajación muscular, su uso aporta beneficios⁽⁹⁾.

Se ha demostrado que las benzodiazepinas son efectivas para el tratamiento de los síntomas del síndrome de abstinencia alcohólica, pocos efectos adversos y amplia gama de beneficios⁽⁹⁾. Se emplea una u otra benzodiazepina según su farmacocinética; por ejemplo diazepam y el clordiazepóxido, dos agentes de acción duradera y el lorazepam y oxazepam, de acción intermedia; los agentes de acción intermedia tienen excelentes resultados. En el alcoholismo no complicado la primera línea de tratamiento es el clordiazepóxido,⁽⁹⁾ mientras que el oxazepam es el más frecuentemente usado para casos de síntomas de abstinencia más severos y en pacientes que metabolizan los medicamentos con más dificultad, el lorazepam es la única benzodiazepina con absorción intramuscular conocida, útil en casos que se requiera su uso por dificultad de acceso de otra forma, y es el más efectivo en prevenir y controlar las crisis convulsivas; esto ha sido demostrado en pacientes que presentan crisis convulsivas relacionadas con un síndrome de abstinencia alcohólica en quienes una dosis simple de 2 mg IV puede reducir una segunda crisis convulsiva de un 24 a 3%⁽¹⁰⁾.

En un meta análisis publicado en 1977 se mostró que las benzodiazepinas son más eficaces que el placebo para disminuir los síntomas de abstinencia. También se asociaron a una disminución significativa del riesgo de sufrir crisis epilépticas (reducción de riesgo de 7,7 crisis/100 pacientes tratados; $p=0,003$) y en prevenir el desarrollo de delirium (reducción de riesgo 4,9 casos/100 pacientes tratados; $p=0,04$)⁽⁹⁾. Otro meta análisis posterior, concluye la superioridad de las benzodiazepinas respecto a placebo en aminorar los síntomas de abstinencia (odds ratio 3,28, IC 95% 1,3-8,2)⁽¹⁴⁾, conclusión similar a la de otro ensayo clínico que comparó benzodiazepinas con

clonidina y placebo ⁽¹⁵⁾. Estos hallazgos han sido confirmados en 2 revisiones sistemáticas más recientes ^(17,18).

No existen datos concluyentes respecto a la superioridad de un tipo de benzodiacepina sobre otro. No obstante, se ha apreciado una disminución en el riesgo de presentar crisis epilépticas en los pacientes tratados con benzodiacepinas de larga duración de acción, como diazepam o clordiacepóxido, comparado con las de vida media corta (alprazolam, loracepam) ⁽¹⁹⁾.

No se encontraron diferencias significativas entre ellas respecto a la reducción de los síntomas y signos de abstinencia. Sin embargo, en uno de los ensayos incluidos en este meta análisis, se señala que los pacientes tratados con benzodiacepinas de vida media larga presentaron un mejor control de síntomas, con menos altibajos en su evolución ⁽²¹⁾.

Se recomienda el empleo de las benzodiacepinas de vida media larga como primera opción en el tratamiento de la abstinencia alcohólica ⁽³⁸⁾, también en el delirium tremens. Pautadas de forma precoz previenen el desarrollo de crisis epilépticas y de delirium tremens (Recomendación grado A) ⁽²⁰⁾. La principal limitación es el riesgo de sedación excesiva (sobre todo en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática avanzada), en estos casos sería útil el empleo de benzodiacepinas de acción corta como el lorazepam; es aconsejable el tratamiento basado en los síntomas, su adecuado uso acorta la duración del tratamiento.

En caso de asociarse a un estado de estatus epiléptico el manejo será de acuerdo a este, nunca olvidar el uso de tiamina para evitar Síndrome de Wernicke-Korsakoff, aportes adecuados de magnesio, el uso de beta bloqueadores y determinar si el paciente se encuentra en delirium tremens incorporar el uso de neurolépticos, ya que el tratamiento con benzodiacepinas suprime los síntomas, pero no ha demostrado tener efecto sobre el delirium tremens.

El haloperidol puede usarse para el tratamiento de las alucinaciones y la agitación que no responden a dosis adecuadas de benzodiacepinas. Debido a que los anti psicóticos pueden aumentar el riesgo de convulsiones, deben usarse sólo en combinación con benzodiacepinas ⁽¹⁴⁾.

La mortalidad del síndrome de abstinencia alcohólica depende de factores muy diversos como la edad; la existencia de enfermedades previas como cirrosis hepática y EPOC; la enfermedad aguda intercurrente que motiva la abstinencia: hepatitis aguda alcohólica, hemorragia digestiva, pancreatitis aguda, infecciones y traumatismos; la gravedad del tipo de abstinencia etílica que presenta siendo mínima en la fase de temblor y alucinaciones, y aumentando en el *delirium tremens*, con la situación adrenérgica asociada.

La mortalidad referida es muy variable y con una clara tendencia a disminuir a lo largo del tiempo. Desde cifras del 40% a comienzos del siglo pasado ⁽²²⁾, desciende al 15% en los años 50, hasta la actualidad con cifras en torno al 8-6% e incluso menores ⁽²⁰⁾.

El descenso de la mortalidad puede ser atribuido, en principio, a un mejor tratamiento de los problemas médicos agudos, infecciones, deshidratación, alteraciones electrolíticas y a un adecuado tratamiento sustitutivo mediante administración de benzodiacepinas u otros sedantes oportunos. En el mejor de los casos, la mortalidad será la propia de la edad, la de las enfermedades previas y de la enfermedad aguda que motivó el ingreso o sus complicaciones.

Foy y colaboradores (1997) estudian 539 episodios de síndrome de abstinencia etílica con una mortalidad del 8.5%, y refieren que sólo dos pacientes fallecen durante el síndrome de abstinencia, probablemente por sedación excesiva e insuficiencia respiratoria ⁽²³⁾. También es posible que la mortalidad disminuya de forma artificial, bien por la inclusión de un mayor porcentaje de casos de síndrome de abstinencia alcohólica leve o bien porque se trate de pacientes sin enfermedades

asociadas, ni enfermedad aguda intercurrente, en cuyo caso, con un tratamiento sustitutivo adecuado, la mortalidad puede descender hasta cerca del 0%.

La abstinencia alcohólica aguda se asocia a una mayor mortalidad de causa cardiovascular, muy probablemente debido a las arritmias cardíacas. Como el intervalo QTc refleja la fase más crítica para la generación de reentrada y por lo tanto para la arritmia⁽²⁵⁾, es de suma importancia su cuidado y seguimiento.

Bär KJ y colaboradores examinan la variabilidad del intervalo QTc en los pacientes que sufren síndrome de abstinencia alcohólica. La frecuencia cardíaca y el índice de variabilidad del QTc aumentaron significativamente en la abstinencia alcohólica aguda. La variabilidad del intervalo QTc se correlaciona con la gravedad de los síntomas de abstinencia de alcohol y la duración del intervalo QTc promedio muestra relación inversa con las concentraciones de potasio sérico. Esto podría aumentar el riesgo elevado de arritmias cardíacas graves en el síndrome de abstinencia alcohólico. Estos cambios están relacionados con el aumento de la actividad simpática cardíaca o con niveles bajos de potasio, lo que sugiere corregir la hipo potasemia como posible objetivo farmacológico para el tratamiento adyuvante de la abstinencia⁽²⁸⁾.

Cuculi y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de los datos clínicos y ECG en pacientes dados de alta entre 1995 y 2005 con el diagnóstico de delirium tremens. Se realizó la medición del intervalo QTc en el ECG en la derivación II utilizando la fórmula de Bazett. Se incluyeron 49 pacientes, se encontró una prolongación del intervalo QTc prolongado (> 440 ms en los varones y > 460 ms en las mujeres) en 31 pacientes (63%). Cinco pacientes (10%) desarrollaron taqui arritmias (dos “torsada de puntas”, una taquicardia ventricular sostenida, dos taquicardias supra ventriculares y una fibrilación auricular). Todos regresaron a ritmo sinusal después de un tratamiento oportuno⁽²⁴⁾.

En el trabajo de Corović y colaboradores, se concluye que las personas que consumen bebidas alcohólicas en exceso y durante mucho tiempo presentan dispersiones significativamente mayores del intervalo QTc, lo que lleva a un mayor riesgo de arritmias⁽²⁵⁾.

Se ha descrito el caso de una madre alcohólica, cuyo hijo recién nacido desarrolló una taquicardia ventricular en su tercer día de vida y un QTc largo que remitió en unos días²⁹.

Bär KJ y colaboradores han demostrado una intensa disminución de la sensibilidad del reflejo de los baro receptores en relación con la situación adrenérgica propia del síndrome de abstinencia y que persiste, aunque atenuada, pasado el episodio. La relación entre esta alteración y el aumento de la mortalidad es inespecífica y se ha descrito en pacientes sin síndrome de abstinencia alcohólica⁽²⁸⁾.

La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma está relacionada con la muerte cardíaca súbita y se encuentra con frecuencia en los alcohólicos. Ya en 1992 se estudió por Yokohama y colaboradores la prolongación del intervalo QT en relación con la función cardíaca del sistema nervioso autónomo. Según los datos del estudio se sugiere que el alcoholismo causa disfunción de los nervios autónomos, así como prolongación del intervalo QTc, y esto puede predisponer a la muerte cardíaca súbita⁽³¹⁾.

La prolongación del QT está asociada también con neuropatía diabética sin diferencias de género en su manifestación⁽³⁰⁾.

Un estudio en animales sugirió que la dosis intravenosa de haloperidol no afecta la prolongación del QTc⁽³²⁾. En contraste Sharma y colaboradores encontraron una asociación en la incidencia de torsada de puntas causada por haloperidol intravenoso, en pacientes en la UCI en un estudio

retrospectivo, la mitad de ellos con una disminución del potasio severo y otros trastornos electrolíticos graves⁽³³⁾.

Un paciente con síndrome de supresión etílica y en su máxima gravedad “el delirium tremens” el tratamiento debe ser adecuado y oportuno, no debe olvidarse que se trata de un cuadro potencialmente letal, y como tal debe ser tratado. De acuerdo a las guías y múltiples meta análisis el tratamiento pilar serán las benzodiazepinas, el uso de algún neuroléptico (clorpromacina, promacina, haloperidol etc.) no está contraindicado, sin embargo no se ha encontrado cuál es la dosis máxima a utilizar, ya que las recomendaciones determinan su uso hasta disminuir los síntomas del paciente, de tal forma que dicho requerimiento puede llegar a ser muy variado y los efectos adversos devastadores si consideramos que puedan prolongar el QTc en el electrocardiograma.

Aún cuando existen estudios previos sobre las repercusiones del QTc por el uso del neurolépticos; no es claro en el caso específico del pacientes con supresión etílica y delirium tremens, con la posibilidad de que sea el resultado de varias alteraciones y no específicamente por el uso del haloperidol, tampoco se ha correlacionado una dosis de seguridad con el uso de neurolépticos.

Planteamiento del problema.

- Es aceptado el uso de haloperidol en pacientes con delirium tremens por supresión etílica, ya que aunque las benzodiazepinas son de gran utilidad no logran disminuir los efectos desencadenados por el delirium tremens. Su uso se indica en la mayoría de las ocasiones de forma IM o VO, cuando es IV el inicio es a dosis bajas y bajo vigilancia médica.
- El individuo que presenta delirium tremens por un síndrome de abstinencia alcohólica es un paciente que por definición cursa con un estado grave; en el cuál incluso está indicada la atención dentro de una unidad de cuidados intensivos, la mortalidad es alta por las múltiples complicaciones.
- Se ha observado la presencia de muerte súbita en pacientes que cursan con un síndrome de abstinencia alcohólica, aún con un monitoreo estrecho, siendo la principal causa una vez controlado otros factores y comorbilidades las alteraciones cardiacas.
- El uso de haloperidol en este tipo de pacientes nos obliga a determinar que su utilización sea racionalizado estrictamente, desde su dosis, retiro de otros factores que puedan potencializar las alteraciones electrocardiográficas, hasta la selección de pacientes con mayor beneficio garantizando una plena seguridad.

Pregunta de investigación.

¿El uso de haloperidol en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens causa alteraciones electrocardiográficas del QTc?

Justificación.

En un paciente con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens; el tratamiento es multidisciplinario, la piedra angular el uso de benzodiazepinas, asociada a otro tipo de medicamentos tales como neurolepticos, beta bloqueadores, clometimazol, carbamacepina, propofol, ácido valproico, ácido gamma hidroxibutírico, tiamina y magnesio, todos ellos aprobados ampliamente. Sin embargo la mayor mortalidad se debe a una arritmia cardiaca letal, favorecida desde el uso de alcohol por largo tiempo, trastornos hidroelectrolíticos, idiosincrasia o bien favorecida por medicamentos que prolongan el QTc, como los neurolepticos.

Existen diferentes estudios en animales así como estudios controlados que contradicen sus resultados, por ejemplo en animales no se logro identificar una relación causa efecto directa con el uso de haloperidol y prolongación del QTc, sin embargo los que demuestran que si existe, no logran eliminar otras posibles causas que prolonguen el QTc, no debemos olvidar que es posible que el daño causado por el alcohol pueda ser una causa suficiente que altere el QTc. Por lo que el estudio pretende determinar el riesgo que implica el uso del haloperidol en posibles alteraciones del QTc en pacientes con delirium tremens y síndrome de abstinencia alcohólica.

Hipótesis.

- Nula: EL uso de haloperidol en pacientes que cursan con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens no implica cambios en el intervalo QTc en comparación con los pacientes que no requieren del uso del fármaco y solo se les administra benzodiazepinas.
- Alterna: EL uso de haloperidol en pacientes que cursan con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens implica cambios en el intervalo QTc en comparación con los pacientes que no requieren del uso del fármaco y solo se les administra benzodiazepinas.

Objetivos.

General

- Determinar si el uso de Haloperidol en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens es causa de alteraciones o prolongación del QTc.

Específicos:

- Identificar si existe asociación de la dosis de haloperidol con cambios en el intervalo QTc en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens.
- Determinar si el uso prolongado de alcohol puede ser una causa suficiente para alterar el QTc en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y benzodiazepinas.
- Sustentar la seguridad en el uso del haloperidol en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens.

Metodología.

- Características metodológicas del estudio: área de investigación clínica
- Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, prospectivo, de cohorte.
- Definición del universo:

Población

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica o pacientes que potencialmente puedan presentar delirium tremens que ingresen al servicio de Medicina Interna en los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal del 2010 al 2012.
- Criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

NO EXPUESTOS	EXPUESTOS
Pacientes que ingresen al servicio de medicina interna con cuadro clínico de síndrome de abstinencia alcohólica. No presencia de delirium tremens. Mayores de edad.	Pacientes que ingresen al servicio de medicina interna con cuadro clínico de síndrome de abstinencia alcohólica. Presencia de delirium tremens. Mayores de edad.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

NO EXPUESTO	EXPUESTO
<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.• Miastenia.• Hipercapnia crónica severa a grave.	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de QT largo al inicio, adquirido, o congénito• Antecedentes de familiares con muerte súbita.• Uso indispensable de algún medicamento que no se pueda retirar por enfermedad de base y que se le atribuya prolongación o cambios del QT.• Hipo potasemia, hipo calcemia, e hipo magnasemia no corregidas.• Estado comatoso.• Enfermedad de Parkinson conocida.• Lesión de los ganglios de la base documentados.• Insuficiencia hepática Child C.• Hipertiroidismo (la tiroxina potencializa el haloperidol).• Hipersensibilidad al Haloperidol.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN

No expuestos: decisión del paciente de abandonar el hospital.

Expuestos: Inestabilidad hemodinámica con dosis mínimas de haloperidol.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No expuestos: decisión del paciente de abandonar el hospital.

Expuestos: pacientes en quienes se desconozcan sus antecedentes sanguíneos o no sean seguros de confirmar.

Pacientes en quienes los diferentes desequilibrios metabólicos, hidroelectrolíticos no sean corregidos satisfactoriamente.

Uso de haloperidol en pacientes cuyo diagnóstico de delirium tremens sea poco claro.

- Tamaño de la muestra.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

$$P_1 = 0.73 \quad Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0.73 = 0.27$$

$$P_2 = 0.4 \quad Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0.4 = 0.6$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0.73 + 0.4}{2} = 0.565 \quad Q = 1 - P = 1 - 0.565 = 0.435$$

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{2 \times 0.565 \times (1 - 0.565)} + 0.84 \sqrt{0.73 \times (1 - 0.73) + 0.4 \times (1 - 0.4)} \right]^2}{(0.73 - 0.4)^2} \approx 35$$

Por lo que se incluyeron 35 pacientes en cada grupo estudiado.

- Definición de las variables.

VARIABLE ÍNDICE INDICADOR	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA MEDICION DE
HALOPERIDOL	Cuantitativa	Independiente	Miligramos
DIACEPAM	Cuantitativa	Independiente	Miligramos
QTc (inicio y posterior)	Cuantitativa	Dependiente	Milisegundos
CLASIFICACIÓN CHILD PUGH	Ordinal	Dependiente	Puntaje 0-15
EDAD	Cuantitativa	Independiente	Años
GENERO	Dicotómica	Independiente	
COMORBILIDADES	Dicotómica	Independiente	Presente / ausente
TIEMPO DE INGESTA	Cuantitativa	Dependiente	Meses
DIAS DE HOSPITALIZACION	Cuantitativa	Dependiente	Días
LITROS INGERIDOS DIA	Cuantitativa	Dependiente	Litros
ESCALA CUSHMAN	Cualitativas	Dependiente	Categórica
ESCALA CIWA	Cualitativas	Dependiente	Categórica

- Material y métodos.

- A todos los pacientes con diagnóstico de supresión etílica que ingresaron al servicio de urgencias de los hospitales de la secretaria de Salud del Distrito Federal, se les tomó un ECG de 12 derivaciones (colocar los electrodos en los puntos indicados).

· **Tórax. Derivaciones precordiales.**

- V 1 – Cuarto espacio intercostal, borde esternal derecho.
- V 2 – Cuarto espacio intercostal, borde esternal izquierdo.
- V 3 – Entre V 2 y V 4 .
- V 4 – 5 ° espacio intercostal, línea medio-clavicular izquierda.
- V 5 – Línea anterior axilar izquierda a la misma altura que V 4.
- V 6 – Línea axilar media izquierda a la misma altura que V 4.

· **Extremidades** (tercio medio antebrazo y pierna)

- RA/ Rojo: Muñeca derecha.
- LA / Amarillo: Muñeca izquierda.
- RF / Negro: Tobillo derecho.
- LF / Verde: Tobillo izquierdo.

- Se toman muestras sanguíneas para determinar estado ácido base, electrolitos séricos, biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación.
- Se realizó una historia clínica, detallada con hincapié en antecedentes de relevancia para nuestro estudio.
- Se determinó el grado de Insuficiencia hepática, y se corrigió los trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos, ácido base, sangrados activos, traumatismos craneoencefálicos que pudieran inestabilidad al paciente.

- Se inicia tratamiento con benzodiazepinas y se gradúan según la respuesta.
- El paciente a su ingreso será monitorizado estrechamente, y se llenará una hoja de registro, en la cual se documentará diariamente cambios tanto clínicos como de laboratorio y ante alguna alteración hidroelectrolítica deberá ser corregida dentro de las primeras 4 horas para poder continuar con el estudio
- Si el paciente lo requiriera por cursar con delirium tremens se administrará haloperidol a dosis respuesta y se tomara un electrocardiograma dentro de las 12 horas posterior a iniciar la disminución del fármaco.
- Los criterios para decidir la administración de haloperidol será tratar de disminuir la agitación psicomotriz en pacientes en quienes el uso de benzodiazepinas no sea suficiente dado que cursan con delirium tremens.
- Se comparará los hallazgos encontrados en los electrocardiogramas de pacientes que recibieron haloperidol + benzodiazepinas de aquellos que solo recibieron benzodiazepinas, tanto los de inicio como el de control a través de la medición del intervalo QTc a través de la fórmula de Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Donde QTc es al intervalo QT corregido para la frecuencia, RR es el intervalo desde el comienzo de un complejo QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS, medido en mili segundos.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para medidas de tendencia central y de dispersión, la media, porcentajes, desviación estándar.

La comparación de las medias se realizó a través de t de student para variables paramétricas, asociación de variables cuantitativas la X^2

La correlación de cantidad de litro y el alargamiento del QT se llevo a cabo a través de la correlación de Spearman.

La correlación entre el tiempo de ingesta de bebidas destiladas con el uso de la dosis de haloperidol se llevo a cabo a través de la correlación de Spearman.

Los datos se ingresaron en hoja de Excel y el programa estadístico SPSS versión 20.

Resultados.

Se incluyeron 70 pacientes, 35 en cada grupo, un grupo presento solo un cuadro de síndrome de abstinencia alcohólica por lo que se les administró diazepam (n=35) dosis respuesta, el otro grupo cumplió con criterios de síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens por lo que además de benzodiacepinas se les administró haloperidol (n=35), la edad promedio de los pacientes en el grupo con benzodiacepinas fue de 32 años y en el del grupo con haloperidol fue de 38 años; sin diferencia estadística entre ambos grupos.

Tabla 1.- Características clínicas de los pacientes.

TRATAMIENTO	N	Edad años	Patología Asociada	Ingesta L. día	Tiempo de Ingesta meses
DIACEPAM + HALOPERIDOL	35	37.40	16/35	2.5	5.8
DIACEPAM	35	32.48	12/35	2.9	5.7

No hubo perdidas, todos pertenecientes al género masculino, con un puntaje en la escala de CIWA y Cushman severa en los pacientes que además de diazepam recibieron haloperidol, el grupo solo con benzodiacepinas presentaron, en dos de ellos una severidad moderada en la escala de Cushman y todos severa en la escala de CIWA, la bebida más frecuentemente usada fue cerveza en un 38.6%, la ingesta de litros consumida fue en mayor proporción 3 L día en un 27.1%

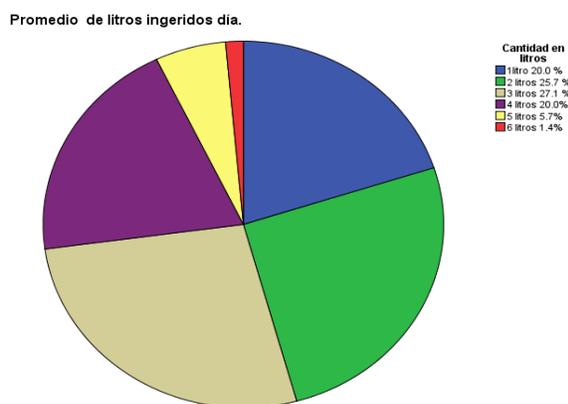


Figura 1.- Cantidad de ingesta durante el día.

La media de los días requeridos de estancia intrahospitalaria fue de 5.56; con mínimo de 5 días y máximo de 14 días; en el grupo con haloperidol 16 pacientes presentaron comorbilidades asociadas, siendo la más frecuente hipertensión arterial sistémica y DM2 en 12 pacientes, el otro grupo con benzodiacepinas presento 12 pacientes con comorbilidades siendo la HAS y DM2 las más frecuentes y solo un paciente con angina estable.

El QTc medido al inicio del estudio, en los dos grupo no mostro ningún alargamiento; en el grupo con haloperidol fue de 40.91 +/- 0.951 (IC 40.59– 41.24), v/s 41.11 +/- -1.132 (IC 40.73-41.50); p = 0.168

La prolongación del QTc posterior en el grupo de pacientes con benzodiazepinas no se presento (0 pacientes); en el grupo con haloperidol se observo en 17 pacientes de 35, chi cuadrada p: 0.0001.

Figura 2.- Alteraciones del QTc posterior al uso delo tratamiento en ambos grupos.



La dosis máxima por día de haloperidol en que se toma el segundo electrocardiograma en los pacientes sin prolongación del QTc tuvo una media de 30 mg (IC 23.39-36.61), con un mínimo de 10 y un máximo de 60 mg; siendo de 72.94 mg (IC 60.78 – 85.10); en los pacientes en quienes se prolonga en QTc en asociación con el uso de haloperidol con un mínimo de 30 mg y un máximo de 120 mg.

La dosis máxima por día de diazepam en que se toma el segundo electrocardiograma sin prolongación del QTc es de 114.44 mg (IC98.88-130.00) con un mínimo de 30 mg y máximo de 160 mg y en el grupo con prolongación del QTc la media fue de 160.00 mg (IC 136.44-183.56) con un mínimo de 60 mg y un máximo de 240 mg.

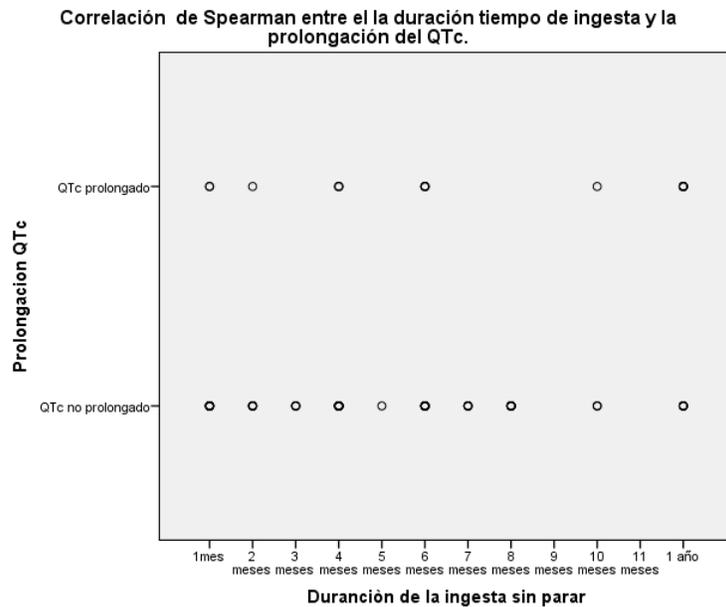
Tabla 2.- Respuesta electrocardiográfica durante los tratamientos utilizados.

TRATAMIENTO	No pacientes con prolongación QT c	Dosis máxima	p	QT c basal ms	QT c posterior ms	p
DIACEPAM	17/35	<u>Diazepam:</u> QTc prolongado: 160 mg QTc normal 114.44 mg	0.017	40.91 +/- .951 (IC 40.59- 41.24)	46.29	p: 0.0001.
HALOPERIDOL		<u>Haloperidol:</u> QTc prolongado: 72.94 mg QTc normal: 30 mg				
DIACEPAM	0/35	126.42 mg	0.646	41.11 +/- n1.132 (IC 40.73- 41.50)	40.74	

El coeficiente de correlación entre la cantidad de litros ingeridos día y la prolongación de QTc fue $\rho: 0.006$, $p: 0.961$; coeficiente de determinación $r^2: 0.00036$.

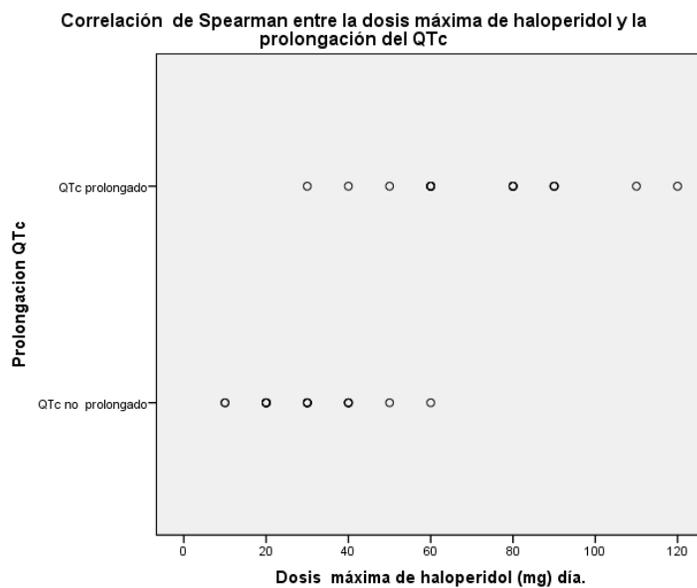
El coeficiente de correlación entre la duración de meses de ingesta sin parar y la prolongación del QTc $\rho: 0.523$, $p: 0.001$, con un coeficiente de determinación $r^2: 0.2735$.

Figura 3.-



La asociación entre la dosis de haloperidol en relación con la prolongación del QTc es 50 mg día, con un coeficiente de correlación de 0.758 y una $p: 0.0001$; IC (60.11-40.63), y un coeficiente de determinación $r^2: 0.5745$.

Figura 4.-



Discusión.

La ingesta de alcohol, es un problema de salud pública en nuestro país, la muerte relacionada con su consumo excesivo puede llegar a ser hasta de un 10%³⁴.

Individuos con un cuadro de supresión etílica, en un 5% puede desarrollar delirium tremens cuyo proceso puede ser fatal en un 10-15% si no recibe tratamiento oportuno y estrecho, es por ello que es fundamental determinar un tratamiento óptimo. En el paciente en quien se presenta el delirium tremens ya se han utilizado grandes dosis de benzodiacepinas sin poder revertir por completo los signos y síntomas; es por ello que dentro de la gama de tratamiento a ofrecer se encuentran los neurolépticos, sin embargo no debemos olvidar sus efectos adversos los cuáles se pueden ver potencializados debido a que las dosis usadas suelen ser supra óptimas; no existe una dosis máxima a usar, por lo que asociado a los trastornos del ritmo inherente en ellos que van desde fibrilación auricular y otras taqui arritmias supra ventriculares generalmente transitorias (corazón del fin de semana), puede culminar con la posibilidad de una muerte súbita.

Cuculi F y colaboradores analizan el ECG de forma retrospectiva en 49 enfermos con síndrome de supresión etílica y encuentran una prolongación del QTc en el 63% de los mismos, 5 de sus enfermos tenían arritmias graves (1 caso de taquicardia ventricular y 2 casos de *torsade de pointes*, dos taquicardias supra ventriculares y una fibrilación auricular)⁽²⁵⁾, no en relación específica con el uso de algún neuroléptico y solo como consecuencia aparente del síndrome de supresión etílica; sin embargo no se especifica mayores características hidroelectrolíticas; por lo que es difícil determinar una causa directa.

Bär K.J. y colaboradores encuentran que los pacientes en quienes se prolonga en QTc tienen niveles bajos de potasio sugiriendo que es fundamental su corrección para evitar trastornos en el QTc.⁽²⁸⁾ En nuestro estudio todos los posibles factores que pudieran contribuir a la prolongación del QTc se controlaron, incluso patología que lo favorecieran; considerando con ello que si se presenta un alargamiento del QTc se deba al uso del haloperidol.

A diferencia de Yokoyama A y colaboradores, en nuestro estudio, al ingreso no encontramos ningún paciente con alteraciones del QTc, el uso del neuroléptico se justificó solo en pacientes con delirium tremens así como con los criterios de inclusión y exclusión, los grupos fueron homogéneos, con una $p = 0.168$, sin diferencia estadísticamente significativa.

Ningún paciente de los que solo recibieron benzodiacepinas tuvo prolongación del QTc una chi cuadrada $p: 0.0001$ estadísticamente significativa, por lo que consideramos que a diferencia de lo referido por Corović y colaboradores; respecto a que podría ser una causa suficiente de alteraciones del QTc la ingesta excesiva de alcohol,⁽²⁵⁾ en nuestro grupo no se evidenció, aún cuando el promedio de meses ingiriendo alcohol fue de 5.7, siendo una causa no suficiente. Por otro lado Yokoyama A. y colaboradores estudian a 64 enfermos con síndrome de supresión etílica, encontrando una prolongación del QT corregido en el 34.4%, que aumenta al 47% en caso de disfunción del sistema nervioso autónomo y disminuye al 22% en caso contrario⁽³¹⁾; en nuestros pacientes es contundente que el sistema nervioso autónomo está alterado y aún con ello no encontramos prolongación del QTc al ingreso en ninguno de ellos.

A través del estudio no se presentó ningún desenlace fatal en los dos grupos, los dos casos de arritmias ventriculares graves tipo *torsades de puntas* referidos por Cuculi F y colaboradores tenían un QTc de 520 y 525 milisegundos⁽²⁴⁾, mientras que en nuestro estudio nunca rebasó los 490 milisegundos.

Se buscó una correlación entre la cantidad de litros ingeridos día y la prolongación de QTc encontrado que no hay correlación con ρ : 0.006, p : 0.961 siendo estadísticamente no significativo.

Sin embargo si hay una correlación entre la duración de meses de ingesta sin parar y la prolongación del QTc, p : 0.001 significativamente estadístico, y determinando que a dosis mayores de 50 mg de haloperidol existe mayor posibilidades de prolongación del QTc; coeficiente de correlación de 0.758 y una p : 0.0001 estadísticamente significativo.

Kotaro Hatta y colaboradores utiliza haloperidol más una benzodiazepina comparada con la benzodiazepina sola (flunitrazepam) en pacientes con agitación psicomotriz no relacionada con síndrome de abstinencia etílica o delirium tremens siendo este incluso un criterio de exclusión, la población estudiada pertenece a pacientes con patologías psiquiátricas sin otras comorbilidades, esta es una población que no tiene relación con la nuestra, sus resultados son muy similares a los que encontramos, dos pacientes recibieron 35 mg de haloperidol cada 8 hrs prolongando el QTc hasta 500 milisegundos sin desarrollar una torsada de puntas⁽³⁵⁾.

El QTc prolongado puede persistir largo tiempo después de la abstinencia, como demuestran los estudios de Yokohama A. y colaboradores⁽³¹⁾, estudia a los enfermos después de un mes de abstinencia de alcohol; sin embargo aún cuando no fue el objetivo principal de nuestro estudio; en nuestros pacientes en quienes han iniciado la ingesta de alcohol a edades tempranas y más aún en este ingreso hospitalario, no encontramos datos que lo corroboren dado que su electrocardiograma basal fue normal.

Conclusiones.

El uso de haloperidol IV administrado en la población con supresión etílica y delirium tremens requiere de una adecuada selección, debido a que la prolongación del intervalo QTc se presenta a partir de una dosis de 50 mg día de haloperidol.

La prolongación del QTc encontrada en nuestro estudio no generó ninguna arritmia letal, probablemente porque no se sumaron factores que lo favorecieran, por lo que podemos concluir que su uso por sí solo no es una causa suficiente para desarrollar una arritmia maligna, aún cuando el paciente pueda cursar con una disfunción autonómica propia del proceso por el que atraviesa. De la misma manera tampoco es una causa suficiente la ingesta de alcohol excesiva como fundamento para prolongar el QTc y generar arritmias letales.

Con el uso de haloperidol el grupo de pacientes mantuvo una estancia intrahospitalaria de 9.9 días en comparación con 8.5 días del grupo con diazepam, en ninguno de los grupos encontramos complicaciones mayores por lo que será necesario realizar estudios a futuro en grupos de pacientes con delirium tremens comparando si el uso de haloperidol proporciona beneficios que justifiquen su uso.

Anexo.

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
MEDICINA INTERNA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

						Número/Hoja			
Nombre:				Hospital		Fecha Ingreso			
Edad		Género	Expediente		Fecha de Egreso		Cama		
Comorbilidades									

ANTECEDENTES DE CONSUMO

Tiempo de consumo continuo		Volumen diario ingerido		Tiempo transcurrido desde suspensión					
Internamientos previos (num)		Fecha(s)		Presentó delirium tremens		Edad inicio			

VARIABLES CLINICAS

Crisis convulsivas previas (Num)		Frecuencia Cardiaca		Tensión Arterial		Temperatura			
Delirium Tremens Fecha de Inicio		Fecha de Terminó		Crisis Convulsivas (Fecha Num)					

VARIABLES DE LABORATORIO

Hemoglobina	VCM	AST	TP	Sodio	Magnesio	Ph			
Hematocrito	Leucocitos	ALT	TTP	Potasio	Creatinina	HCO3			
Plaquetas	Albúmina	Bilirrubinas	INR	Cloro	BUN/Urea				

ELECTROCARDIOGRAMA

Fecha	Diagnostico								
-------	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--

ESCALAS DE SEVERIDAD

FECHA HORA																			
CIWA																			
Cushman																			
FECHA HORA																			
CIWA																			
Cushman																			

DOSIS DIARIA DE MEDICAMENTOS

FECHA																			
Benzo																			
Otros																			

Bibliografías.

1. Ashok J, Newton E. Withdrawal syndromes. CME, 2005 noviembre15.
2. Kosten TR, O'connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. New England J Medicine 2003;348:1786-1795.
3. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician 2004;69:1443-1450.
4. Jeffrey A. Kraut and Ira Kurtz; Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3: 208-225.
5. Worby PA, Organista KC. Alcohol use and problem drinking among male mexican and central american immigrant laborers. Hispanic Journal of Behavioral Sciences 2007;29(4):413-455.
6. Sarff MC, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. Crit Care Med 2010;38(9).
7. Alcohol Alert number 72 April 2007. Alcohol Research & health 2007;30(1).
8. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas: Informe sobre Alcohol. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: 2007. En: Guías de recomendaciones del alcohol España.
9. Mayo-Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline and evidence-based practice guideline. JAMA 1997; 278: 144-151.
10. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. "Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol". *N. Engl. J. Med.* March 1999 **340** (12): 915-9
11. Vabret F. Alcohol withdrawal syndrome: managing and treatment protocol. Rev Prat 2006 mayo 31;56(10):1093-9.
12. Dissanaik S, Halldorsson A, Frezza EE, Griswold J. An ethanol protocol to prevent alcohol withdrawal syndrome, J Am Coll Surg 2006;203(2):186-91. E pub 2006.
13. Vabret F. Alcohol withdrawal syndrome: managing and treatment protocol. Rev Prat 2006 mayo 31;56(10):1093-9
14. Saitz R. *Introduction to alcohol withdrawal*. Alcohol Health & Research World 1998; 22: 5- 12.
15. Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine and placebo in the alcohol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 873-878.
16. Hollbrook A, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. CMAJ 1999; 160: 649-655.
17. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Sist Rev 2005; (3): CD005063.
18. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Cochrane Database Sist Rev 2010; (3): CD005063
19. Saitz R, O'Malley S. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. Med Clin North Am 1997; 81: 881-907.
20. Mayo -Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med 2004; 164: 1405-1412.
21. Williams D, Mc Bride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. Alcohol Alcohol 1998; 33: 103-115.
22. Thompson WL. Management of alcohol withdrawal syndromes. Arch Intern Med. 1978; 138: 278-83.
23. Foy A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. QJM 1997; 90: 253-61.
24. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. Swiss Med Wkly 2006;136:223-7.

25. Corović N, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. *Dispersion of the Corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients.* Alcoholism Clinical and Experimental Research 2006; 30: 150-154.
26. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. *QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors.* Hepatology 1998; 27: 28-34.
27. Bär KJ, et al. *Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome in abstained alcoholics.* Drug Alcohol Depend 2006; 85: 66-74.
28. Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Grotelüschen M, Voss A, Yeragani VK. *Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal.* Drug Alcohol Depend 2007; 89: 259-266.
29. Krasemann T. *QT prolongation in the newborn and maternal alcoholism.* Cardiol Young 2004; 14: 565-566.
30. Subbalakshmi NK, Adhikari PMR, Sathyanarayana Rao KN, Jeganathan PS. *Influencing factors of QTc among the clinical characteristics in type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract 2010, doi:10.1016/j.diabres.2010.03.001.
31. Yokoyama A, Ishii H, Takagi T, Hori S, Matsushita S, Onishi S, Katsukawa F, Takei I, Kato S, Maruyama K, et al. *Prolonged QT interval in alcoholic autonomic nervous dysfunction.* Alcohol Clin Exp Res. 1992; 16: 1090-1092.
32. Tisdale JE, Kambe JC, Chow MSS, et al. *The effect of haloperidol on ventricular fibrillation threshold in pigs.* Pharmacol Toxicol 1991; 69: 327-9.
33. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, et al. *Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients.* Am J Cardiol 1998; 81: 238-40.
34. Jarque A, González-Reimers E, Rodríguez-Moreno F, Santolaria, F, López-Lirola A, Ros R et al. *Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medical hospital unit.* Alcohol Alcohol Oxford Journal 2001; 36: 335-338.
35. Kotaro Hatta, MD et al. *The Association Between Intravenous Haloperidol and Prolonged QT Interval.* J Clin Psychopharmacol, June 2001 Vol 21/No 3 257-261.