

Manejo del síndrome de abstinencia alcohólica en los pacientes críticos. Revisión de la literatura

ROSA REINA, CHRISTIAN CASABELLA, DANIELA OLMOS KUTSCHERAUER, FEDERICO CARINI, CARLA GARAY, ADELA GOLDBERG, MARÍA CECILIA MARCHENA, MARISOL SARUBBIO, MARÍA JULIA MESCHINI, KARINA FERRARI, MARIANA PEDACE, SUSANA BOTTAIA, SILVIA FERNÁNDEZ

Comité de Sedación, Analgesia y Delirium (SAD), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Dra. Rosa Reina
rosireina@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Síndrome de abstinencia alcohólica
- Tratamiento
- Unidad de Cuidados Intensivos
- Delirium tremens
- Benzodiazepinas

Resumen

El manejo del síndrome de abstinencia alcohólica es un desafío en los pacientes críticos. Con frecuencia, se desconocen los antecedentes de consumo de alcohol o este dato es incompleto, lo que limita la identificación de quienes pueden desarrollar este síndrome. El cese abrupto del consumo de alcohol coloca a estos pacientes en alto riesgo de sufrir síndrome de abstinencia alcohólica grave. Típicamente, las benzodiazepinas son consideradas las drogas de primera línea para el manejo de estos casos. Sin embargo, si el paciente progresa a un estado más grave con convulsiones o delirium tremens, puede ser necesario administrar medicación adyuvante a las benzodiazepinas, como el propofol o la dexmedetomidina, o emplear estas últimas drogas como terapias alternativas en aquellos que no responden a las benzodiazepinas. La aparición de convulsiones representa un fuerte factor de riesgo para la progresión a un síndrome de abstinencia alcohólica grave, con el desarrollo posterior de delirium tremens hasta en el 30% de los casos. El delirium tremens es el cuadro más grave y ocurre en el 5-20% de los pacientes con este síndrome, con una mortalidad hasta del 25% sin tratamiento y que se reduce al 0-1% con tratamiento. Es importante conocer el antecedente del consumo de alcohol para evitar el síndrome de abstinencia alcohólica o tratar rápidamente sus síntomas más graves, y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Key words

- Alcohol withdrawal syndrome
- Treatment
- Intensive Care Unit
- Delirium tremens
- Benzodiazepines

Abstract

Alcohol withdrawal syndrome (AWS) is a well-known and a challenging condition occurring in critically ill patients. Frequently, history of alcohol abuse is unknown when the patient is admitted to the intensive care unit, limiting the identification of those who could develop AWS. The abrupt cessation of a heavy or constant drinking put these patients in high risk of suffering from this syndrome in its severe form. Typically, benzodiazepines are considered the first line of treatment. However, if clinical conditions progress to epileptic seizures or delirium tremens or are refractory to benzodiazepines, adjuvant drugs like propofol or dexmedetomidine might be an option to control the severe symptoms. Delirium tremens can occur in up to 30% of patients; it is the most severe picture with a mortality of 25% without treatment and that can be reduced to almost 0-1% with treatment. It is important to appropriately identify alcohol abuse in order to avoid the early clinical manifestations of AWS or rapidly treat its most severe symptoms and improve survival.

Introducción

El abuso de sustancias es un problema creciente que afecta a las personas y al sistema de salud. Es cada vez más frecuente el ingreso de estos pacientes en las Unidades de Cuidados Críticos (UCI) o en el Departamento de Emergencia, a causa del efecto directo del abuso de sustancias (por intoxicación o por síndrome de abstinencia) o de otras patologías (trauma, después de una cirugía, etc.), a las cuales se suma el síndrome de abstinencia si no se conocen los antecedentes de abuso. En las UCI, es muy frecuente perder o desconocer los antecedentes alcohólicos de los pacientes por la dificultad de comunicarse, debido a la sedación, la asistencia respiratoria mecánica y el delirium. Además, los médicos en las UCI suelen no preguntar lo suficiente sobre la ingesta de drogas y de alcohol, en particular. Aunque hay abundantes datos publicados que exploran el impacto y la carga del uso abusivo de alcohol sobre la salud pública y la sociedad, el impacto que representa en las áreas críticas no se ha definido adecuadamente.¹⁻⁵

Materiales y Métodos

Para esta revisión no sistemática se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva, desde 2000 hasta 2016, para identificar los artículos relevantes sobre el tema. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: EMBASE, PUBMED y LILACS. Los términos de búsqueda fueron: *alcohol withdrawal syndrome*, *AWS*, *alcohol withdrawal*, *alcohol use disorder*, *alcohol abuse*, *at-risk drinking*, *alcoholic*, *alcohol dependency*, *delirium tremens*, e *ICU* o *intensive care unit*, *critical care unit*, *critically ill*. También se efectuó una búsqueda manual de las citas de cada artículo

seleccionado para adicionar aquellos que cumplieran con los términos de búsqueda. Los artículos que no involucraron pacientes críticamente enfermos o internados en una terapia intensiva como población de muestra fueron excluidos. Se seleccionaron 101 artículos, que fueron predominantemente sobre tratamiento farmacológico (40), incluidos un metanálisis y dos revisiones sistemáticas. Los restantes artículos incluían estudios de observación (22), herramientas y escalas de predicción (5), revisiones (26), y cartas y comentarios (8).

Epidemiología

Los diferentes estudios demuestran que aproximadamente el 7-33% de los pacientes que ingresan en las UCI es consumidor crónico de alcohol y corre el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia alcohólica (SAA). Muchos de los pacientes alcohólicos también suelen ser adictos a otras sustancias, como cocaína, marihuana, por lo que la sintomatología de intoxicación o del retiro es compleja y, en consecuencia, suele ser complejo también su manejo.¹⁻⁴

Clasificación

La gravedad y los criterios diagnósticos del síndrome de consumo de alcohol y del SAA, según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), se muestran en las Tablas 1, 2 y 3.⁵ Cuando un paciente con un síndrome de consumo de alcohol es admitido a una UCI, el cese abrupto de la ingesta de alcohol lo coloca en un alto riesgo de sufrir SAA, con consecuencias, tales como necesidad de ventilación mecánica, delirium y convulsiones.⁶⁻⁸

TABLA 1
Criterios de gravedad del síndrome de consumo de alcohol

Definición de gravedad del síndrome de consumo de alcohol (SCA)

Leve: la presencia de 2 o 3 síntomas

Moderado: la presencia de 4 o 5 síntomas

Grave: la presencia de 6 o más síntomas

La presencia de, al menos, 2 de estos síntomas indica SCA:

1. El alcohol, con frecuencia, es ingerido en grandes cantidades o por períodos más prolongados que los recomendados.
2. Existen deseos persistentes o esfuerzos no exitosos de detener o controlar el consumo de alcohol.
3. Se consume una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener alcohol, consumir el alcohol o recuperarse de sus efectos.
4. Presenta un fuerte deseo de consumir alcohol.
5. El consumo recurrente de alcohol lleva a no poder cumplir con todas las obligaciones o los roles en el trabajo, en la escuela o en el domicilio.
6. Prosigue con el consumo continuo de alcohol, pese a los problemas sociales e interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos del alcohol.
7. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas por causa del consumo de alcohol.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones de peligro físico.
9. Continúa con el consumo de alcohol, a pesar de conocer los persistentes o recurrentes problemas físicos o psicológicos, probablemente causados o exacerbados por el alcohol.
10. **Tolerancia:** se define por algunos de los siguientes:
 - a. una marcada necesidad de incrementar las cantidades de alcohol para alcanzar los efectos deseados o de intoxicación.
 - b. efectos marcadamente disminuidos con el uso continuo de la misma cantidad de alcohol.

TABLA 2
Criterios para el síndrome de abstinencia alcohólica

Criterio A. Cese o reducción del consumo de alcohol, que ha sido intenso y prolongado.

Criterio B. Dos o más de los siguientes, que se desarrollan dentro de varias horas a unos pocos días luego del cese o la reducción del consumo de alcohol descritos en el criterio A:

1. hiperactividad autonómica (sudoración o frecuencia cardíaca >100/min)
2. incremento del temblor de las manos
3. insomnio
4. náuseas y vómitos
5. alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas
6. agitación psicomotora
7. ansiedad
8. estado de mal convulsivo

Criterio C. Los síntomas de los Criterios B causan angustia significativa o alteran las actividades sociales, laborales, u otras de otras áreas importantes.

Criterio D. Los síntomas no obedecen a la condición médica general y no son explicados por otros trastornos mentales, incluidos la intoxicación o el síndrome de abstinencia de otras sustancias.

Fisiopatología

El uso prolongado de alcohol lleva al desarrollo de tolerancia y dependencia física, que ocurren por cambios funcionales compensatorios a través de la disminución de la actividad del receptor gamma-aminobu-

tírico (GABA) y de un aumento en la expresión del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con producción de más glutamato, lo que determina un incremento compensatorio de la neurotransmisión excitadora. El cese abrupto del consumo de alcohol desenmascara estos cambios con excitación del sistema nervioso cen-

TABLA 3
Signos y síntomas habituales del síndrome de abstinencia alcohólica

Síntomas autonómicos	Síntomas motores	Síntomas relacionados con la conciencia	Síntomas psiquiátricos
Taquicardia	Temblor de las manos	Insomnio	Ilusiones
Taquipnea	Temblor corporal	Agitación	Alucinaciones
Dilatación pupilar	Convulsiones	Irritabilidad	Ideas paranoicas
Hipertensión arterial	Ataxia	Delirium	Ansiedad
Hipertermia	Alteración de la marcha	Desorientación	Inestabilidad afectiva
Diaforesis	Hiperreflexia		Estado combativo
Náuseas y vómitos	Disartria		Desinhibición
Diarrea			

tral mediada por glutamato, que lleva a una mayor actividad autonómica y a complicaciones neurológicas y psiquiátricas, como delirium y convulsiones. Estas convulsiones son generalizadas tónico-clónicas y están mediadas en el tronco cerebral por abolición del efecto inhibitor tónico de los GABA, es decir, que las zonas disparadoras de estas convulsiones son diferentes de las responsables de la epilepsia, lo que explicaría por qué esta actividad epileptiforme del SAA, rara vez, se observa en el electroencefalograma.

El SAA representa un grupo de signos y síntomas que suelen aparecer de 1 a 3 días después de la última ingesta (Tabla 3). Algunas veces ya se producen síntomas cuando el nivel de alcohol en sangre está por encima de 0. El SAA es un proceso dinámico y complejo. En su fase temprana, los síntomas suelen restringirse a manifestaciones autonómicas, temblor, hiperreactividad, insomnio y cefalea. En un SAA leve, los pacientes siempre están orientados y totalmente conscientes; los síntomas comienzan alrededor de las 6 horas luego de la disminución o del cese de la ingesta y duran de 4 a 48 horas, lo que se denomina SAA temprano. En el SAA moderado, pueden aparecer alucinaciones visuales, táctiles o auditivas, con preservación aún de la conciencia, y puede prolongarse hasta 6 días. Las convulsiones sintomáticas agudas pueden aparecer entre 6 y 48 horas luego de la última ingesta y pueden ocurrir sin otros signos de SAA; hasta un 5% puede progresar a status epilepticus. El desarrollo de convulsiones sintomáticas durante los episodios de SAA está asociado con un incremento cuádruple de la mortalidad, fundamentalmente por las complicaciones asociadas. La aparición de convulsiones representa un fuerte factor de riesgo para la progresión a un SAA grave con el desarrollo posterior de delirium tremens hasta en el 30% de los casos. El delirium tremens comienza a las 48-72 horas del cese de la ingesta y

puede persistir hasta dos semanas. El delirium es un síndrome de comienzo agudo caracterizado por un estado confusional global, anormalidades de la percepción y síntomas somáticos vegetativos o centrales. Las alucinaciones representan un estado de psicosis relacionada con el SAA que puede comenzar mientras el paciente aún está ingiriendo alcohol o cuando interrumpe su consumo. Al principio, manifiesta un sensorio claro, pero si evoluciona a delirium tremens, este es de tipo hiperactivo con agitación psicomotora, que aparece durante la fase tardía del SAA. El delirium también puede manifestarse como hipoactivo con disminución del despertar y de la actividad psicósomática, que está asociado con un peor pronóstico y con complicaciones tardías. El delirium tremens es el cuadro más grave producido por el SAA, con una mortalidad hasta del 35%, si no se trata, y que se reduce al 0-1% con tratamiento.⁶⁻⁸ La muerte puede asociarse a complicaciones de las manifestaciones clínicas del delirium tremens, como infarto agudo de miocardio debido a hiperactividad autonómica.⁹⁻¹⁵

Los pacientes con SAA tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones intrahospitalarias y en la UCI, como sepsis, sangrado gastrointestinal, insuficiencia respiratoria grave que requiere ventilación mecánica; complicaciones posoperatorias, entre otras, con prolongación de la estancia y aumento de los costos hospitalarios.⁶⁻⁸

El tratamiento del SAA es un gran desafío para el intensivista, debido a que, en la mayoría de los pacientes, se requiere una fuerte sedación hasta controlar los síntomas graves, como el delirium tremens, y esto significa mayor tiempo en ventilación mecánica. Las metas del tratamiento incluyen manejo de la deshidratación, del déficit nutricional y de las alteraciones hidroelectrolíticas, así como la mejoría del SAA y la prevención del avance de los síntomas.¹⁶⁻²⁰

Clásicamente, se utiliza un puntaje para el diagnóstico, el *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised* (CIWA-Ar), validado para la evaluación y el manejo del SAA, que suma los valores de cada uno de los ítems evaluados para determinar la gravedad del SAA y decidir precozmente el inicio del tratamiento con benzodiazepinas u otras drogas sedantes y ansiolíticas; el puntaje máximo es 67 (el peor). Se considera SAA leve con un puntaje ≤ 15 , moderado de 16 a 20, y grave >20 . Esta escala evalúa varios síntomas, como náuseas, vómitos, cefalea, sudoración, ansiedad, agitación, alteraciones visuales, auditivas o táctiles, alteraciones del sensorio.^{21,22}

En un clásico estudio aleatorizado, a doble ciego, Saitz et al²³ evaluaron la utilidad de un tratamiento dirigido por protocolo con el empleo del puntaje CIWA-Ar, y hallaron que, en el grupo por protocolo, la duración y la cantidad de las benzodiazepinas eran menores. Sin embargo, los pacientes que ingresan en la UCI están muy graves, con convulsiones o delirium tremens, y suele ser difícil conocer los síntomas que precedieron a su cuadro actual. Por esto, en la UCI, se utilizan la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)²⁴ o la *Sedation-Agitation Scale* (SAS)²⁵ y el *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU)²⁶ para evaluar el estado de agitación y delirium, y determinar el tratamiento adecuado.

Recientemente, Sen et al,²⁷ en un estudio antes y después (*before and after study*), evaluaron la seguridad y la eficacia de un protocolo de uso de benzodiazepinas según los síntomas utilizando la escala SAS en el período posintervención comparada con la escala CIWA-Ar en el período preintervención para tratar pacientes con SAA. Al comparar el período posintervención con el preintervención, la duración del SAA fue más corta (5 versus 8 días; $p < 0,01$), hubo menos necesidad de asistencia respiratoria mecánica (31% versus 57%; $p = 0,01$), menor estancia en la UCI (4 versus 7 días; $p = 0,02$) y en el hospital (9 versus 13 días; $p = 0,01$); también el consumo de lorazepam fue menor (74 versus 450 mg; $p < 0,01$). Los autores concluyeron en que la implementación de un protocolo de tratamiento utilizando la escala SAS en los pacientes críticos con SAA se asoció con una mejor evolución comparado con los pacientes manejados con un protocolo utilizando la escala CIWA-Ar.

La droga perfecta para el manejo del SAA debería poder ser administrada por vía oral y endovenosa, ajustarse fácilmente, ser capaz de prevenir la intubación, permitir que el paciente permanezca consciente y con buena función cognitiva, y no provocar efectos adversos. Lamentablemente, hoy tal droga no existe. El tratamiento estándar actual incluye el uso de benzodiazepinas, propofol, o de ambos agentes, en infusión, que lleva a la intubación orotraqueal y a

la asistencia respiratoria mecánica; en este contexto, algunos autores han postulado el uso de dexmedetomidina que, por su acción alfa₂ agonista central y falta de acción sobre receptores GABA, disminuye la ansiedad, la agitación y el delirium, sin depresión de la conciencia y del centro respiratorio.^{6-8,10,27-34}

El objetivo de esta revisión es comentar la acción de las diferentes drogas sugeridas para el manejo del SAA.

Tratamiento

Se detallan las drogas recomendadas para el manejo del SAA; no se hace mención al manejo no farmacológico de este síndrome, pues no es el objetivo de esta revisión, que sólo comprende pacientes de la UCI.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas disminuyen o previenen los síntomas del SAA y acortan la duración de la abstinencia, porque activan los receptores neuronales GABA, de modo que simulan los efectos del alcohol. La dosificación de las benzodiazepinas de forma que resulte en un retiro gradual de los niveles permite que el sistema nervioso central se recupere de su estado libre de alcohol, mientras las manifestaciones clínicas del SAA permanecen suprimidas.

Las benzodiazepinas tienen efectos ansiolítico, sedante, hipnótico y anticonvulsivante, pero no analgésico. El diazepam, el midazolam y el lorazepam son las más estudiadas y las que se utilizan con mayor frecuencia. Aunque no hay superioridad de una sobre las otras en cuanto a los efectos, sí hay diferencias farmacocinéticas entre ellas. Sin embargo, existen controversias sobre cómo administrarlas, cuál benzodiazepina y a qué dosis, y a qué paciente. Si bien la mayoría de los pacientes alcohólicos responden a las benzodiazepinas, aquellos que ingresan en la UCI habitualmente han sido resistentes a sus efectos.^{6-8,10,27,28}

El lorazepam es más potente que el midazolam y este es más potente que el diazepam; se considera que 1 mg de lorazepam es equivalente a 3 mg de midazolam y a 10 mg de diazepam.^{27,35}

El midazolam y el diazepam son más liposolubles y tienen un mayor volumen de distribución que el lorazepam, lo que resulta en un comienzo más rápido de la sedación.

El diazepam tiene el tiempo más corto desde su administración hasta el pico del efecto, esto facilita un rápido control de los síntomas y un adecuado ajuste de la dosis para evitar la sobredosificación. Sin embargo, su metabolito activo, el desmetildiazepam, tiene una semivida de eliminación más larga, lo que permite un descenso gradual de los niveles al iniciar la disminu-

ción de las dosis, con una incidencia menor y menos grave de rebrote de los síntomas. Si bien el diazepam y el lorazepam son las benzodiazepinas administradas con más frecuencia, el diazepam es un agente más lipofílico que el lorazepam, esto permite una difusión más rápida a través de la barrera hematoencefálica, con un control muy precoz de los síntomas y la prevención más rápida de la progresión del cuadro clínico. El efecto pico del diazepam por vía endovenosa ocurre a los 5 minutos de su administración, mientras que el lorazepam lo alcanza a los 30 minutos.

Las dosis requeridas de benzodiazepinas para controlar los síntomas del SAA varían mucho entre los pacientes. Inicialmente se utiliza una estrategia conservadora para evitar la sobredosificación, por lo que, a veces, se pueden necesitar varias dosis para controlar los síntomas. En este sentido, se prefiere el diazepam, porque alcanza el efecto pico más rápido tras su administración por vía endovenosa, y permite evaluar mejor la posibilidad de sobredosificación y ajustar las dosis administradas. En cambio, la evaluación completa de la necesidad y la seguridad de dosis adicionales de lorazepam recién se puede realizar a los 30 minutos de cada dosis endovenosa, cuando ocurre su efecto pico máximo; esto podría llevar a un intervalo prolongado antes de que los síntomas del SAA sean controlados, lo que aumenta el riesgo de progresión a un cuadro más grave.

El lorazepam presenta un menor riesgo de sobredosificación debido a su semivida más corta de 8 a 15 horas, mientras que el diazepam tiene una semivida de eliminación de 20 a 120 horas y transformación a su metabolito activo, el desmetildiazepam, con una semivida de 90 horas. Sin embargo, la acción clínica de una sola dosis endovenosa de lorazepam es considerablemente más prolongada que la de una dosis equivalente de diazepam endovenoso. Esto sucede, porque el volumen de distribución del diazepam es 10 veces mayor que el del lorazepam, debido a su liposolubilidad. Cuando se administra una sola dosis endovenosa de diazepam, esta rápidamente cruza la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto, pero los niveles circulantes y en el sistema nervioso central descienden prontamente, a medida que se redistribuye en los tejidos periféricos, de donde es liberado lentamente determinando su semivida prolongada. Debido a su gran volumen de distribución, el diazepam se concentra en dosis baja en el sistema nervioso central durante esta fase, con pocos efectos clínicos; con dosis sucesivas y la acumulación del desmetildiazepam, se incrementan los niveles y se optimiza el control de los síntomas durante períodos más prolongados; no obstante, esto también contribuye al mayor riesgo de sobredosificación con diazepam.^{6,7,28,36,37}

El midazolam es una benzodiazepina de acción muy corta y es eficaz en el manejo del SAA. De las benzodiazepinas mencionadas, es la única soluble en agua

a bajo pH; atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, porque se vuelve altamente lipofílica al pH plasmático. Esta característica la hace adecuada para su administración intramuscular con un rápido comienzo de acción y calma prontamente al paciente, sobre todo, cuando no se puede obtener un acceso endovenoso urgente; sin embargo, la duración de su efecto es relativamente corta, por lo que luego debe conseguirse un acceso endovenoso para continuar su administración o la de las otras benzodiazepinas.^{6,7,38}

Como conclusión, el diazepam, el lorazepam y el midazolam se pueden administrar para tratar el SAA, se recomienda el diazepam al lorazepam por su rápido comienzo de acción, aunque el diazepam plantea un riesgo más alto de sobredosificación que el lorazepam; el midazolam es una buena opción, también por su rápido comienzo de acción y el menor riesgo de sobredosificación, aunque aún hay poca experiencia sobre su uso para el manejo del SAA.

Propofol

El propofol es un agente sedante e hipnótico que ejerce su acción por efecto agonista a nivel de receptores GABA, en un sitio diferente del de las benzodiazepinas, y por reducir la actividad de los receptores NMDA; tiene efecto anticonvulsivante, pero no analgésico. El propofol es altamente soluble en lípidos y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica, lo que determina un comienzo de acción precoz. Debido a esta alta liposolubilidad, también se distribuye prontamente en los tejidos periféricos; esta distribución acelerada, combinada con un alto aclaramiento hepático y extrahepático, resulta en una semivida corta de sus efectos luego de su interrupción, y los pacientes pueden ser despertados apenas interrumpida la infusión.^{31,39-41}

Se ha comunicado el uso de propofol en pacientes resistentes a dosis altas de benzodiazepinas.^{31,42-44}

En un estudio retrospectivo de 64 pacientes en asistencia ventilatoria mecánica, Sohraby et al⁴² compararon un grupo tratado con propofol en infusión más benzodiazepina con otro grupo que recibió benzodiazepina como monoterapia; ambos regímenes fueron eficaces en el manejo de los síntomas y no redujeron la duración de la asistencia ventilatoria mecánica ni la estancia en la UCI. En cambio, Lorentzen et al³¹ trataron 15 pacientes con delirium tremens que no respondieron a altas dosis de benzodiazepinas (1-2 g de diazepam) con 4 mg/kg/h de propofol en infusión por 48 horas; 7 pacientes estaban recibiendo altas dosis de vasopresores; el propofol controló exitosamente los síntomas de 12 de 15 pacientes, y los autores concluyeron en que el propofol es una medicación viable para estos pacientes críticos. Una de las posibles explicaciones para el efecto

del propofol es su acción sobre los receptores NMDA y de glutamato que podría llevar a un rápido control de los síntomas, o probablemente a través de vías metabólicas alternativas; este efecto dual del propofol, acción sobre receptores GABA y NMDA, lo volvería una alternativa eficaz para tratar los síntomas más graves del SAA, como el delirium tremens o las convulsiones.

Las causas de la resistencia a altas dosis de benzodiazepinas podrían ser varias: una determina que se produce una saturación de los receptores GABA con las altas dosis de benzodiazepinas, y así disminuyen los efectos de posteriores incrementos; otra hipótesis es que el SAA grave no es controlado totalmente por las benzodiazepinas debido a su falta de efecto sobre los receptores NMDA; en estos casos, el incremento de las dosis de benzodiazepina es ineficaz y hasta podría ser potencialmente dañino para el paciente.³¹

Brotherton et al,³⁹ en una reciente revisión de la evidencia sobre el uso de propofol para el SAA resistente, concluyeron en que, aunque los datos disponibles muestran heterogeneidad significativa, el propofol puede ser útil en aquellos pacientes con SAA grave que no están respondiendo a las benzodiazepinas, es decir, que el propofol debería ser considerado como una fuerte alternativa en pacientes sin respuesta o que no son candidatos a las benzodiazepinas, que ya están requiriendo asistencia respiratoria mecánica al momento de la evaluación, o en aquellos con convulsiones o delirium tremens que no responden a las benzodiazepinas.

Dexmedetomidina (DEX)

La DEX, debido a su efecto agonista alfa2 central y a su falta de acción sobre receptores GABA y receptores opioides, puede reducir la ansiedad y la agitación, y controlar los síntomas hiperadrenérgicos asociados al SAA, sin causar depresión de la conciencia ni del centro respiratorio. Su efecto se produce en 15 minutos y la sedación pico ocurre aproximadamente a la hora de comenzar la infusión endovenosa.⁴⁵⁻⁴⁷

Algunos trabajos han demostrado una reducción de los síntomas del SAA en un tiempo más corto con DEX, especialmente en combinación con las benzodiazepinas, y casi sin efectos adversos, resaltando la posible eficacia de la DEX. Aunque la evidencia aún es limitada y la DEX no está aprobada para su uso en el SAA, algunos autores consideran que la adición de DEX a las benzodiazepinas permite reducir hasta un 50% las dosis de estas últimas y, de esta manera, disminuir la posibilidad de intubación orotraqueal o el tiempo en asistencia respiratoria mecánica. Otros reportes también han sugerido que la DEX es eficaz para tratar el SAA que no responde a las benzodiazepinas.⁴⁵⁻⁴⁷

Debido a la etiología adrenérgica del SAA, la acción central alfa2 agonista de la DEX ayudaría a controlar los síntomas; el mecanismo propuesto es la actividad presináptica alfa2 agonista que previene la posterior liberación de norepinefrina y, de esta forma, reduce la ansiedad, la taquicardia y el temblor asociados al SAA. La importancia del uso de la DEX en comparación con el tratamiento estándar con benzodiazepinas es doble. Al no actuar sobre los receptores GABA, como sí lo hacen las benzodiazepinas, la DEX no suprime la respiración; tampoco causa una alteración del estado neurológico o de la conciencia y, por lo tanto, reduce el riesgo de depresión respiratoria.⁴⁵⁻⁴⁷

A pesar de estos beneficios potenciales, la DEX también tiene limitaciones. Muchos pacientes sufren efectos adversos cardiovasculares; en grandes estudios que incluyen pacientes críticos, aproximadamente el 25% tuvo hipotensión y el 5%, bradicardia. Estos efectos pueden estar relativizados en los pacientes con SAA quienes están hipertensos.⁴⁵⁻⁴⁷ Por ejemplo, Frazee et al⁴⁸ mostraron que la DEX mejoró los parámetros hemodinámicos en pacientes con SAA, redujo la frecuencia cardíaca en 17 latidos/minuto y la presión arterial media en 14 mmHg. En un estudio prospectivo de observación, Tolonen et al⁴⁹ tampoco detectaron bradicardia o hipotensión. Wood et al,⁵⁰ en un reciente metanálisis, concluyeron en que la adición de DEX a las benzodiazepinas logró disminuir más eficazmente el delirium por SAA en aquellos pacientes que no respondieron a las benzodiazepinas solas. En el primer estudio aleatorizado, controlado con placebo, llevado a cabo hasta la fecha, Muller et al³³ incluyeron 24 pacientes con SAA grave tratados con 16 mg de lorazepam en dos grupos: el grupo intervención recibió además DEX (0,4-1,5 µg/kg/min) y el grupo control recibió placebo; en el grupo DEX, se pudo disminuir las dosis de lorazepam en 56 mg frente a sólo 8 mg en el grupo placebo, y ningún paciente requirió intubación orotraqueal ni tuvo convulsiones; lamentablemente, pese al excelente diseño, los autores no pudieron evaluar otras medidas de resultados debido al tamaño de la muestra. Varios autores han evaluado los efectos de la DEX en el SAA con resultados favorables, especialmente cuando se desea evitar la intubación orotraqueal o se planea el destete precoz de la asistencia respiratoria mecánica, porque la DEX no produce depresión del centro respiratorio ni de la conciencia.^{30,33,34,48-53}

De acuerdo con la evidencia comentada, la administración de DEX con benzodiazepinas se asocia a una reducción de los síntomas del SAA y de las dosis de benzodiazepinas, con pocos efectos adversos. La DEX es una terapia adyuvante atractiva debido a su habilidad para reducir la hiperactividad autonómica asociada al SAA sin comprometer el centro respiratorio ni la conciencia. Sin embargo, aún se requieren

más estudios para sugerir su indicación y definir su eficacia.

En la Tabla 4, se presenta la farmacocinética clínica de los fármacos sedantes.

Ketamina

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA con efecto analgésico y sedante; se puede administrar en dosis subanestésica como adyuvante analgésico a pacientes con una respuesta inadecuada a los opiáceos. Debido a su alta liposolubilidad, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, provee un comienzo de acción inmediato (concentración pico dentro del minuto de iniciar la infusión endovenosa en bolo) y una rápida recuperación en 5-15 minutos; su semivida es de 2-3 horas. Sus efectos se logran con una dosis de 0,1-0,5 mg/kg/h, luego de una dosis de carga de 0,3 mg/kg, sin depresión respiratoria ni inestabilidad cardiovascular.⁵⁴⁻⁵⁶ Algunos artículos han demostrado efectos beneficios en pacientes que están en recuperación de su dependencia del alcohol.^{57,58} Su utilidad como adyuvante de las benzodiazepinas en el SAA ha sido evaluada recientemente, aunque los trabajos aún son escasos. La ketamina pareciera disminuir el requerimiento de benzodiazepinas cuando se la utiliza como terapia adyuvante de las benzodiazepinas para el SAA, sin

afectar la conciencia.^{32,59} Aún se requieren más estudios para sugerir el uso de la ketamina para el manejo de pacientes con SAA.

Haloperidol

El haloperidol es un fármaco antipsicótico convencional, neuroléptico, que forma parte de las butirofenonas. Por su acción como neuroléptico bloqueante dopaminérgico, se lo administra, de manera empírica, para el manejo de los síntomas del delirium.^{60,61} Aunque se lo considera el agente de primera elección para diferentes poblaciones de pacientes con delirium, el haloperidol no está aprobado para esta indicación por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos.⁶²

Swan et al⁶³ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de observación en el cual se administró haloperidol al 11% de los pacientes con delirium internados en una UCI. Los autores comunicaron que este tratamiento se asoció con un incremento de la estancia en la UCI y en el hospital, y con mayor mortalidad. En una reciente revisión sistemática sobre la prevención y el tratamiento del delirium en pacientes no alcohólicos, se concluyó en que el uso actual del haloperidol no está basado en datos robustos ni evidencia generalizable.⁶⁴ No hay datos publicados de que el tratamiento con haloperidol reduzca la duración del delirium en

TABLA 4
Drogas sedantes: Farmacología clínica

Droga sedante	Dosis de carga (EV)	Dosis carga: comienzo de acción	Dosis de mantenimiento (EV)	Semivida de eliminación	Metabolito activo ^a
Diazepam	5-10 mg	2-5 min	0,03-0,1 mg/kg cada 0,5-6 h, a discreción	20-120 h	Sí
Lorazepam	0,02-0,04 mg/kg (≤2 mg)	15-20 min	0,02-0,06 mg/kg cada 2-6 h a discreción, o 0,01-0,1 mg/kg/h (≤10 mg/h)	8-15 h	No
Midazolam	0,01-0,05 mg/kg, en varios min	2-5 min	0,02-0,1 mg/kg/h	3-11 h	Sí ^a
Propofol	5 µg/kg/min, en 5 min ^b	1-2 min	5-50 µg/kg/min	Uso por corto tiempo (48-72 h): 3-12 h, Uso prolongado (>72 h): 50 ± 18.6 h	No
Dexmedetomidina	1 µg/kg, en 10 min ^c	5-10 min	0,2-1,5 µg/kg/h	1,8-3,1 h	No

^a Metabolito activo; prolonga la sedación, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

^b Propofol: evitar dosis de carga en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

^c Dexmedetomidina: evitar dosis de carga en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

EV = endovenosa

los pacientes internados en la UCI; de hecho, las recientes guías de la *Society of Critical Care Medicine* no recomiendan el haloperidol para tratar el delirium en las UCI.⁶⁵ Como el haloperidol disminuye el umbral para las convulsiones, se lo debería administrar con mucha precaución a pacientes con SAA, especialmente en el estadio temprano (<48 h) cuando el riesgo de convulsiones es más alto.¹¹

Debido a la escasa evidencia disponible, no se puede recomendar el haloperidol para el manejo del delirium asociado al SAA.

Tiamina, folato y magnesio

Los pacientes con consumo crónico de alcohol que ingresan en la UCI suelen presentar un déficit importante de vitaminas esenciales, electrolitos y otros nutrientes. Las manifestaciones neurológicas de estas deficiencias frecuentemente están enmascaradas por la enfermedad crítica que motivó su internación o por la administración de sedantes.⁶⁶

La encefalopatía de Wernicke (EW) y el síndrome de Korsakoff (SK) son cuadros clínicos que complican el manejo de estos pacientes. La tríada clásica de la EW incluye cambios en el estado mental, oftalmoplejía y ataxia; y puede acompañarse de otros síntomas, como hipotermia, disfunción vestibular y nistagmo. Aproximadamente el 80% de los pacientes con EW aguda desarrolla SK, el cual se manifiesta con déficit persistente de la memoria, que incluye amnesia anterógrada y retrógrada, frecuentemente acompañada de fabulaciones.⁶⁷

Tiamina

La tiamina se administra comúnmente para la prevención o el tratamiento del síndrome EW/SK. Si los síntomas de la EW no se reconocen con rapidez o si las dosis de tiamina son inadecuadas, pueden ocurrir cambios cerebrales estructurales irreversibles, que pueden llevar a la pérdida de la memoria de corto plazo.⁶⁸ Cuando hay deficiencia de tiamina, la alteración de la enzima transketolasa dependiente de tiamina interrumpe la vía de la pentosa fosfato y afecta el mantenimiento de las vainas de mielina, el metabolismo de lípidos y glúcidos, y la producción de aminoácidos ramificados. También se reduce la conversión de piruvato a acetil coenzima A, y se incrementa la producción de lactato. La tiamina se requiere como cofactor para la conversión del alfa-cetoglutarato a succinato para el ciclo de Krebs. La alteración del ciclo de Krebs resultará en una disminución de la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y déficit celular, que llevará a la muerte celular. Estas demandas metabólicas en las células deplecionadas de tiamina pueden estar incrementadas en pacientes con enfermedades críticas. El almacenamiento corporal de tiamina es

de aproximadamente 30-50 mg, con un requerimiento de ingesta diaria de 1,5 mg; los pacientes alcohólicos corren un alto riesgo de sufrir deficiencia grave de tiamina, debido a la pobre ingesta diaria, la alteración en la absorción gastrointestinal y la disminución de la conversión a su forma fosforilada activa. La dosis recomendada de tiamina es de 200-500 mg/día por vía endovenosa, repartida cada 8 horas.^{67,69}

Folato

El folato es necesario para la síntesis del ADN y la producción de eritrocitos normales entre otras funciones. Es necesaria una ingesta diaria de folato para mantener niveles adecuados de folato corporal, debido a que no ocurre síntesis *in vivo* en los humanos. Las consecuencias de la deficiencia de folato son varias, incluidas la anemia megaloblástica y muchas de las secuelas neurológicas relacionadas con el SAA, como confusión, alteración del sueño, depresión y psicosis. Las bajas concentraciones de folato pueden incrementar el riesgo de convulsiones en el SAA. La dosis de folato recomendada es de 400-1000 µg/día, por vía endovenosa; no se recomienda superar los 5 mg/día, debido al potencial riesgo de neurotoxicidad. Se puede pasar a la terapia oral, luego de varios días de suplemento endovenoso, cuando no exista el riesgo de consumo de alcohol, en forma simultánea.^{70,71}

Magnesio

El magnesio es necesario para múltiples pasos de la respiración aerobia. Las enzimas clave de la glucólisis requieren magnesio. La tiamina y el magnesio también están interconectados a través de procesos enzimáticos. El magnesio es un cofactor para la transketolasa y se considera que contribuye a mantener la enzima en su forma activa. Los pacientes con EW pueden no responder clínicamente al tratamiento con tiamina en caso de hipomagnesemia; sin embargo, una vez que las concentraciones de magnesio han sido restauradas, la actividad de la transketolasa se normaliza y los síntomas clínicos desaparecen. La dosis recomendada de sulfato de magnesio es de 64 mg/kg/día (alrededor de 4-5 g/día).^{72,73}

En la Figura, se muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento del SAA.

Conclusiones

La dependencia del alcohol es un problema social frecuente; el 5% de estos individuos experimentarán un SAA, al menos, una vez. El SAA grave puede progresar a delirium tremens, convulsiones y provocar la muerte. La tasa de mortalidad por SAA grave asciende al 35% sin tratamiento y es del 0-1% con tratamiento. Se recomienda una terapia médica agresiva para prevenir estas complicaciones fatales. Las benzodiacepinas siguen siendo las drogas de primera

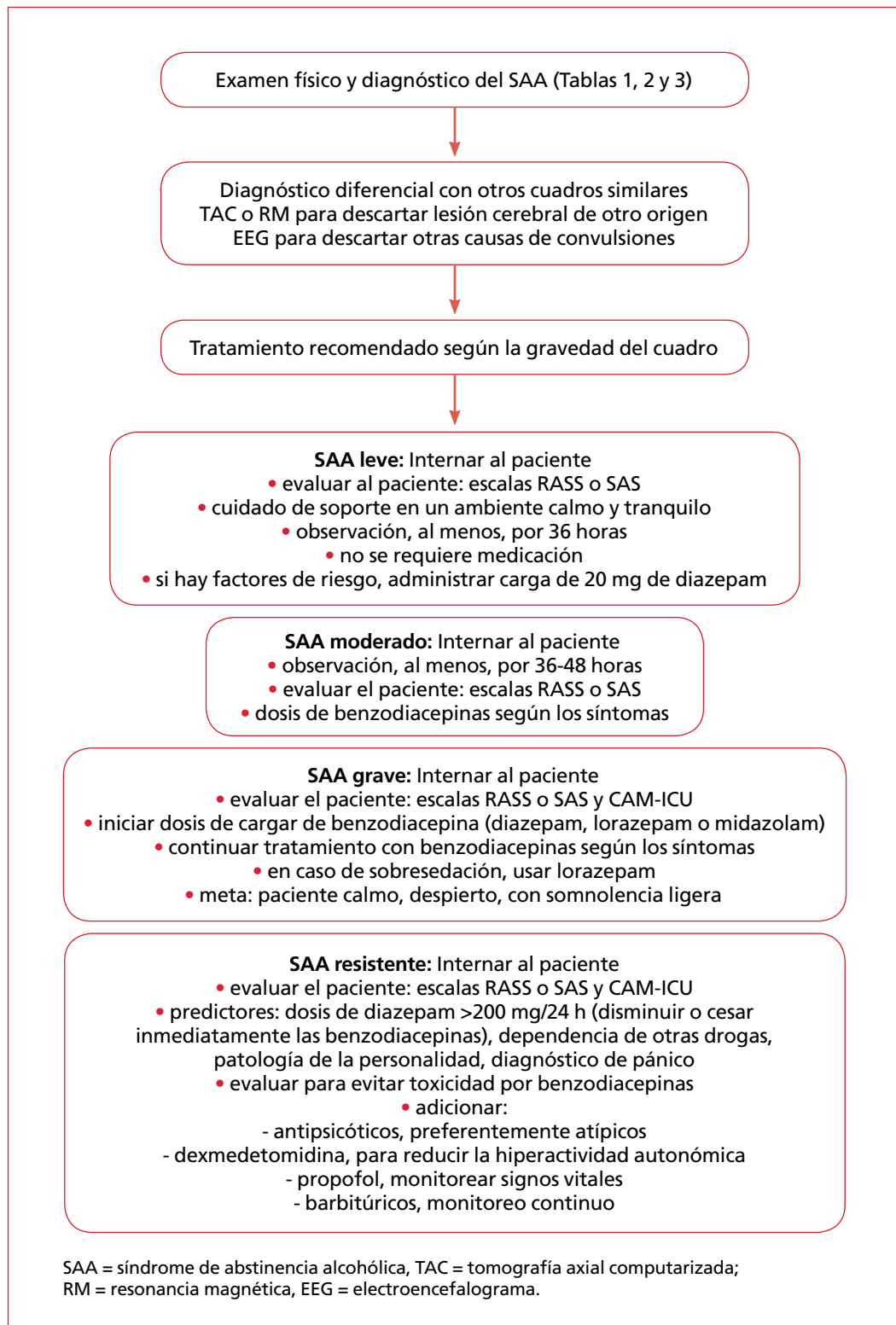


Figura. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica

elección. Actualmente, existe cierta evidencia de la eficacia con propofol y DEX como parte del armamento terapéutico, sea como terapias únicas o cuando el paciente no responde a altas dosis de benzodicepinas. Sin embargo, y a pesar de la prevalencia del SAA, aún se conoce poco sobre los beneficios de una terapia respecto de la otra en los pacientes críticos. Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico de EW/SK y a la potencial consecuencia devastadora de un subdiagnóstico o un diagnóstico tardío, es obligatorio el tratamiento empírico con tiamina, folato y magnesio desde el ingreso del paciente.

Bibliografía

- Hasin D, O'Brien C, Auriacombe M, et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. revised. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
- American Society of Adicción Medicine. <http://www.asam.org/>. Consulta: enero 2017.
- Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>. Consulta: enero 2017.
- Patel G. The management of substance abuse in the critically ill. *Disease-a-Month* 2014; 60: 429-441.
- Sutton LJ, Jutel A. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: identification, assessment, and management. *Crit Care Nurse* 2016; 36: 28-38.
- Dixit D, Endicott J, Burry L, et al. Management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 797-822.
- Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit Care Med* 2016; 5: 27-35.
- Melson J, Kane M, Mooney R, et al. Improving alcohol withdrawal outcomes in acute care. *Perm J* 2014; 18(2): e141-e145.
- DeBellis R, Smith BS, Choi S, et al. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 164-173.
- Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 4-16.
- Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014; 28: 401-410.
- Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 2014; 371: 2109-2113.
- Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013; 22: 100-108.
- 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.
- Nicholas J, Jacob R, Kinson R. A case of prolonged delirium tremens. *Singapore Med J* 2013; 54: e152-e153.
- Tawissi DK, Lebrun G, Fagnan M, et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41: s57-s68.
- Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 869-877.
- Carlson R, Kumar N, Wong-Mckinstrey E, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 2012; 28: 549-585.
- Esel E. Neurobiology of alcohol withdrawal: inhibitory and excitatory neurotransmitters. *Turk Psikiyatri Derg* 2006; 17: 1-9.
- Tetrault J, O'Connor P. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24: 767-788.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-1357.
- https://umem.org/files/uploads/1104212257_CIWA-Ar.pdf.
- Saitz R, Mayo-Smith MF, Redmond HA, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 519-523.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338-1344.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1325-1329.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-1379.
- Sen S, Grgurich P, Tulolo A, et al. A symptom-triggered benzodiazepine protocol utilizing SAS and CIWA-Ar scoring for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in the critically ill. *Ann Pharmacoth* 2017; 51: 101-110.
- Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs* 2017; 31: 87-95.
- Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(9 suppl): S494-S501.
- Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, et al. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 910-917.
- Lorentzen K, Lauritsen AØ, Bendtsen AO. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *Dan Med J* 2014; 61: A4807.
- Wong A, Benedict NJ, Armahizer MJ, et al. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 14-19.
- Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med* 2014; 42: 1131-1139.
- Savel RH, Kupfer Y. Using dexmedetomidine as adjunctive therapy for patients with severe alcohol withdrawal syndrome: another piece of the puzzle. *Crit Care Med* 2014; 42: 1298-1299.
- Reeves JG, Glass P, Lubarsky DA, et al. Intravenous anesthetics. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleischer LA, et al, (eds). *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010: 719-768.
- Duby JJ, Berry AJ, Ghayyem P, et al. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: protocolized versus non-protocolized management. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77: 938-943.
- Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013; 13: 214-223.
- Lineaweaver WC, Anderson K, Hing DN. Massive doses of midazolam infusion for delirium tremens without respiratory depression. *Crit Care Med* 1988; 16: 294-295.

39. Brotherton AL, Hamilton EP, Kloss HG, et al. Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 433-442.
40. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3639-3649.
41. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1326-1332.
42. Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW. Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 456-461.
43. Hughes D, Vanwert E, Lepori L, Adams BD. Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 112.e3-112.e4.
44. McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 2000; 28: 1781-1784.
45. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669-675.
46. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 37-44.
47. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2064- 2074.
48. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, et al. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care* 2014; 29: 298-302.
49. Tolonen J, Rossinen J, Alho H, et al. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 425-427.
50. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015; 13: 224-252.
51. Beg M, Fisher S, Siu D, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with and without dexmedetomidine. *Perm J* 2016; 20: 49-53.
52. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R, et al. Evaluation of early dexmedetomidine addition to the standard of care for severe alcohol withdrawal in the ICU: a retrospective controlled cohort study. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 198-204.
53. Lucyk S, Hoffman RS, Nelson LS. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med* 2014; 21: 389-390.
54. Kator S, Correll DJ, Ou JI, et al. Assessment of low-dose i.v. ketamine infusions for adjunctive analgesia. *Am J Health-Syst Pharm* 2016; 73(suppl 1): S22-S29.
55. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, et al. Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2012; 59: 497-503.
56. Galinski M, Dolveck F, Combes X, et al. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 385-390.
57. Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, et al. Dose-related effects of the NMDA antagonist, ketamine in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 354-360.
58. Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2020-2028.
59. Lucyk SN, Wadowski B, Qian E, et al. Comment: evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 370.
60. Gelfand SB, Indelicato J, Benjamin J. Using intravenous haloperidol to control delirium. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 215.
61. Seneff MG, Mathews RA. Use of haloperidol infusions to dopamine-blocking neuroleptic control delirium in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 690-693.
62. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2062. 2013. Ref Type: Internet Communication.
63. Swan JT, Fitousis K, Hall JB, et al. Antipsychotic use and diagnosis of delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2012; 16: R84.
64. Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 14-23.
65. Barr J, Fraser JL, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
66. American Psychiatric Association. Substance-related and addictive disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
67. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, et al; EFNS: EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1408-1418.
68. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the evidence for the banana bag: evidence-based recommendations for the management of alcohol-associated vitamin and electrolyte deficiencies in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44: 1545-1552.
69. Donnino MW, Vega J, Miller J, et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 715-721.
70. Grafenreed KM, Lobo B, Sands C, et al. Development of an alcohol withdrawal delirium prophylaxis protocol in a community teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1151-1155.
71. Rice TL. Folic acid in alcohol-withdrawal delirium. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 355-356; author reply 356.
72. Peake RW, Godber IM, Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. *Scott Med J* 2013; 58: 139-142.
73. Flink EB. Magnesium deficiency in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 590-594.