

Delirium Tremens: su etiología, historia natural y tratamiento

John B. Saunders y Aleksandar Janca

El delirium tremens representa la etapa final más grave de la gama del síndrome de abstinencia producido por el alcohol y provoca una mortalidad substancial si no se trata adecuadamente. La sepsis concomitante, las alteraciones de los fluidos y los electrolitos y los traumas u operaciones recientes son factores significativos para su desarrollo. Recientemente se han identificado factores genéticos que predisponen a su desarrollo y que incluyen el gen cholecystokinín y mutaciones del receptor opioide μ . Los tratamientos efectivos se basan en la detección precoz y la sedación efectiva con benzodiazepina, junto con el cuidado de las enfermedades concomitantes.

Introducción

El delirium tremens es la forma más grave del síndrome de abstinencia provocado por el alcohol. Se identificó como tal hace medio siglo, mediante el estudio fundamental de Victor y Adams [1]. Se caracteriza por la obnubilación de la conciencia en diferentes grados, perturbación de la orientación, paranoia, ilusiones y alucinaciones (especialmente visuales), distracción y un estado hiperactivo con temblores. Normalmente, ocurre entre los 2 a 4 días que siguen al cese de consumo de alcohol en un individuo físicamente alcohólico dependiente, y transcurre por un espacio de 3 a 10 días. Solía conllevar una tremenda tasa de mortalidad. En la literatura de hace medio siglo se contabilizan tasas de mortalidad de un 30%. El advenimiento de terapias intravenosas efectivas, el cuidado de la corrección de las perturbaciones de los electrolitos, el reemplazo vitamínico y los antibióticos contra las infecciones concomitantes ha provocado que la tasa de mortalidad se haya reducido en la actualidad a un 1-2%. El delirium tremens todavía representa un reto terapéutico, sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes que en la actualidad desarrollan el síndrome suelen ser mayores, desnutridos, sufren problemas médicos comórbidos más graves o se están recuperando de una operación o trauma más grave. Un tratamiento efectivo puede requerir de los recursos de las unidades de cuidados intensivos y de una práctica multidisciplinar.

Etiología e historia natural

Victor y Adams demostraron en 1952 [2] la base fundamental del desarrollo del delirium tremens, concretamente el cese o la reducción substancial del consumo de alcohol por parte de un individuo que ha alcanzado la dependencia alcohólica. Posteriormente, Isbell y otros [2] lo demostraron experimentalmente en una serie de estudios que dejaría aterrorizados a los comités éticos actuales. Los autores mostraron que los individuos que consumían entre 300 y 380 g de alcohol por día durante un período de 6 a 12 semanas desarrollaban un síndrome de hiperactividad, ataques y alucinaciones cuando dejaban de ingerir alcohol. Tres voluntarios sufrieron de delirium tremens. Había una relación entre la dosis y su respuesta, la cantidad, la duración del consumo de alcohol y la gravedad del síndrome de abstinencia. Sin embargo, el riesgo del delirium tremens no es un simple resultado de la cantidad y duración del consumo de alcohol. Se han identificado algunos factores de riesgo como las anomalías de electrolitos y ácido base, la infección concomitante y una operación o un trauma reciente.

Wojnar y otros [3] examinaron recientemente los historiales médicos de 1179 pacientes que habían recibido tratamiento por padecer síndrome de abstinencia en Varsovia, durante quince años. En el 19% de los primeros

Este artículo se ha publicado en la revista: *Current Opinión in Psychiatry*, 2000

episodios de delirium tremens, su desarrollo estaba asociado con un trastorno físico o una lesión. El segundo episodio, y los que le seguían, eran precedidos por una enfermedad física en un 73% y un 57% de los casos respectivamente. La ocurrencia del delirium tremens (comparada con el síndrome de abstinencia producido por el alcohol sin delirium) se asociaba a la presencia de neumonía, enfermedades del hígado provocadas por el alcohol, enfermedades coronarias, anemia, hipokalemia y el abuso concomitante de benzodiazepinas o barbitúricos. Estos factores también exacerbaban la gravedad y la duración del delirio. El periodo de abuso del alcohol era significativamente más corto entre los pacientes que sufrían de abuso concomitante de sedantes.

En otra revisión retrospectiva de unos 27.000 pacientes alcohólicos, Dvirskii [4*] encontró que el delirium tremens se daba en un 8,1% de los casos. En un examen más detallado de 2.417 pacientes de este grupo, se observó la repetición del delirium tremens en un 12,9% de los casos, y se daba en una proporción 5,3 veces superior en los hombres que en las mujeres. La distribución de la edad en la que se inicia la enfermedad en hombres y en mujeres, seguía la curva de distribución normal, y no se halló ninguna diferencia en la edad media de inicio entre hombres y mujeres (42 y 43,2 años respectivamente). En un subgrupo de 125 pacientes a los que también se les había diagnosticado esquizofrenia, la tasa de repetición del delirium tremens era mucho mayor (22,4%) que la de los ataques de epilepsia (21,6%).

Durante muchos años se ha observado la tendencia a que los síndromes de abstinencia provocados por el alcohol sean progresivamente peores en episodios repetidos. Se ha construido una hipótesis, que responde al concepto del “kindling” para explicar este fenómeno. El “kindling” implica cambios progresivos en la excitabilidad neuronal debidos a la estimulación por debajo del umbral, y se ha probado empíricamente su relación con el desarrollo de la epilepsia crónica. En un informe paralelo, Wojnar y otros [5] analizaron la gravedad del síndrome de abstinencia y la ocurrencia de ataques en episodios repetidos de síndrome de abstinencia. En un 22,5% de los casos, los síntomas del síndrome se hacían

an progresivamente más graves en los episodios repetidos, mientras que se mantenían en el mismo nivel de gravedad en la mayoría de los otros casos. Ni los ataques de abstinencia ni los de delirio se correlacionaban con el número de episodios de síndrome de abstinencia anteriores o, ciertamente, con la duración de una fuerte ingestión de alcohol. Este hallazgo un tanto sorprendente debería replantearnos la adecuación de las farmacoterapias para el síndrome basadas en las supuestas propiedades “anti-kindling” de una droga.

Patogénesis

Se ha producido un substancial desarrollo en nuestro conocimiento de las bases neurobiológicas de la tolerancia y dependencia del alcohol. El consumo acusado de alcohol facilita la neurotransmisión orquestada por el ácido gama aminobutírico (GABA), el principal inhibidor del sistema neurotransmisor, que produce la sedación del individuo. La repetida ingestión de alcohol redundando en el desacoplamiento funcional del receptor GABA, lo que reduce la neurotransmisión inhibitoria. De manera análoga, la consumición acusada de alcohol inhibe los receptores N-metil-D-aspartato en el sistema de excitación del glutamato. El consumo crónico lleva a un incremento del número de receptores N-metil-D-aspartato, un incremento del calcio que incluye en consecuencia la despolarización y la neurotransmisión de excitadores añadidos. Hay pruebas de que la supresión de la neurotransmisión GABAérgica y la acentuación de la neurotransmisión de los excitadores del glutamato sustentan el desarrollo del síndrome de abstinencia provocado por el alcohol [6*].

El consumo de alcohol afecta a otros numerosos sistemas de neurotransmisores. El viejo adagio aplicado a los efectos del alcohol es seguramente cierto: el alcohol o bien precipita un proceso fisiológico o lo inhibe, pero rara vez tiene efecto nulo. La neurotransmisión adrenérgica aumenta substancialmente en los estados de abstinencia; los receptores adrenérgicos alfa₂, que suprimen algunas características de la abstinencia, muestran una reducida sensibilidad en las primeras etapas del síndrome [6*]. La neurotransmisión

dopaminérgica aumenta durante la abstinencia, y, aparentemente, redundante en el deseo de alcohol, que es un aspecto destacable. La disponibilidad del transportador de la dopamina se reduce en las primeras etapas de la abstinencia, pero luego aumenta [7]. En un estudio posterior se informó de la correlación con la depresión.

Factores genéticos

Existe un interés considerable en el papel que juegan los factores genéticos en la predisposición a los síntomas de la abstinencia. Algunos estudios sobre la selección de raza en animales para experimentos han llevado a la producción de líneas de animales que probablemente desarrollarán ataques de abstinencia tras el cese del consumo de alcohol o de la exposición a vapores de alcohol. De la misma forma, existen líneas de animales que demuestran ser mínimamente propensos a estos ataques en este mismo paradigma. Okubo y otros [8] estudiaron una asociación entre el polimorfismo del neuropéptido cholecystokinín y la gravedad de la abstinencia. Descubrieron una mutación genética en la región promotora del gen cholecystokinín en un 63,5% de los pacientes con delirium tremens, alucinosis o ataques, y un 46,2% de controles. El cholecystokinín media en la liberación de la dopamina, que se considera la vía final común por la que el alcohol (y otras sustancias aditivas) producen euforia, recompensa y refuerzo de la conducta. Aunque es posible que una anomalía del cholecystokinín puede predisponer a la dependencia alcohólica, no está claro el porqué debería predisponer al delirio en un estado de abstinencia alcohólica.

También se ha propuesto la variación en el receptor opioide μ como una causa de la sensibilidad a la abstinencia alcohólica. Recientemente, se ha identificado un intercambio del nucleótido A al G, en el exón 1 del receptor opioide μ del gen, que redundaba en una sustitución de Asn a Asp en la región N-terminal del receptor μ . Esta variación presenta una triple mayor afinidad en la afinidad para la β -endorfina que en la forma normal del receptor. Es más, las

transducción de la señal es substancialmente mayor, lo que lleva a un aumento del tráfico opioidérgico. Smolka y otros [9] exploraron la posibilidad de que esta variación genética estuviera asociada a los síntomas y las respuestas neuroendocrinas de la abstinencia alcohólica. Esta es una hipótesis atractiva, dado el papel que el sistema opioidérgico tiene en la facilitación de la neurotransmisión dopaminérgica y, por lo tanto, en el deseo y el desarrollo de la dependencia.

De los 97 pacientes alcohólicos que se estudiaron, un 19% presentaba el genotipo mutante. No había diferencias entre los dos grupos en la gravedad del síndrome de abstinencia, la valoración total de la abstinencia o la duración del síndrome. Se empleó la respuesta de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) a la apomorfina como test para la sensibilidad dopaminérgica. Durante la fase de abstinencia, la respuesta de la GH en aquéllos que tenían el gen mutante era doble a la de los que tenían el genotipo común. Sin embargo, tras la detoxificación no había diferencias significativas. En aquéllos que permanecieron abstemios durante tres meses no hubo diferencia en la respuesta de la GH entre los que tenían la variante y los que tenían el genotipo del receptor μ usual. La sensibilidad dopaminérgica durante la abstinencia aguda parece estar influenciada por el genotipo y las características funcionales concomitantes del receptor μ . Resta por determinar si la dimensión del deseo durante la fase de abstinencia está relacionada con el genotipo receptor y la función. Este trabajo tiene importantes implicaciones para el tratamiento, en particular, si se demuestra seguidamente que la finalización con éxito de la detoxificación está comprometida por el consiguiente aumento del deseo con una variante del receptor μ .

Patología

Se ha descrito muy bien la atrofia cerebral en los individuos con dependencia alcohólica y se relaciona con el nivel de consumo de alcohol y la deficiencia de tiamina. Maes y otros (10) investigaron la posibilidad de que estuviera relacionada con la ocurrencia del

delirium tremens. Analizaron las tomografías computarizadas de 47 alcohólico dependientes y calcularon algunas medidas de las dimensiones regionales del cerebro. Entre los que habían padecido delirium tremens, el ancho de la fisura del hemisferio interno anterior y la fisura de Sylvian eran significativamente mayores que en los individuos que no lo habían padecido. Seguramente, el delirium tremens actuaba como un sustituto para el conjunto de la gravedad de la dependencia, de la misma manera que los que presentaban resultados altos en el Test de Alcoholismo de Munich, presentaban mayores fisura que los que tenían resultados más bajos. Hasta ahora, no se han identificado diferencias convincentes en los resultados neurorradiológicos entre los que habían padecido delirium tremens y los que no, una vez se han hecho los ajustes por la gravedad de la dependencia y la presencia de la deficiencia de tiamina y el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Diagnosis

La diagnosis del delirium tremens es bien sencilla cuando hay una combinación de confusión, alucinaciones visuales, ideación paranoica y distracción en un paciente nervioso e hiperactivo con un historial de dependencia alcohólica y que recientemente ha dejado de consumir alcohol. Se deben excluir otras causas del delirium tremens. A menudo, el delirium tremens sucede con la presencia de otros desórdenes como la sepsis, que en sí mismos podrían conducir al delirium. Las dificultades surgen cuando se niega o no se informa del historial de consumo excesivo de alcohol, o cuando no hay un estado de hiperactividad (en un 20% de los casos no hay un excesivo nerviosismo, sudor u otros signos de hiperactividad autónoma o motora). El delirium tremens puede fluctuar considerablemente en gravedad, casi de un minuto a otro, y esto puede llevar a médicos no preparados para ello a cuestionarse la exactitud de las observaciones o subestimar la gravedad de la condición.

En un estudio sistemático de 539 episodios observados de síndrome de abstinencia provocado por el

alcohol de pacientes ingresados en un hospital general en Australia, Foy y otros [11] hicieron hincapié en la importancia crucial de la diagnosis precoz y una pronta gestión con las dosis apropiadas de sedantes. Una supervisión sistemática que utilice una escala de evaluación de la abstinencia puede facilitar la diagnosis temprana de los estados de abstinencia. Wiese y otros [12] acometieron el análisis de los síntomas de la resaca y descubrieron que estos pacientes identificados tenían propensión a desarrollar estados de abstinencia tras la hospitalización. Otros autores han estudiado la utilidad de hacer pruebas con transferrina pobre en carbohidratos y reclaman el rendimiento de este enfoque. De alguna manera parece improbable que la transferrina pobre en carbohidratos, y ciertamente cualquier indicador biológico de reciente consumo, pueda identificar específicamente a aquéllos que desarrollaran delirium tremens. La identificación de un marcador biológico de gravedad de dependencia, más que meramente del nivel de consumo, ofrecería mayores posibilidades de conseguirlo.

Tratamiento

Zilker [13] y Croissant y Mann [6*] revisaron recientemente el uso del clorometiazol, benzodiazepinas y agentes antipsicóticos en el tratamiento del síndrome de abstinencia provocado por el alcohol y el delirium tremens. De éstas y otras revisiones [14], se puede ver que el tratamiento farmacológico del delirium tremens (y también de los síndromes menos graves de la abstinencia de alcohol) muestra diferencias substanciales de un país a otro. En Norteamérica, se eligen benzodiazepinas como el diazepam y el clordiazepóxido. En Europa, por el contrario, se prefiere el clorometiazol. Zilker [13] mantenía que el clorometiazol era la “droga elegida” para el tratamiento de la abstinencia, ya que las benzodiazepinas “no pueden controlarse con tanta precisión”. La principal excepción a esta visión europea se encuentra en el Reino Unido, donde la práctica usual es recetar una benzodiazepina, y se prefiere con mucho el diazepam al clordiazepóxido (debido a las propiedades mínimas anticonvulsivas de esta última droga).

El apoyo al clormetiazol en Europa no se extiende al preparado intravenoso, que se utilizó ampliamente hace años para el tratamiento del delirium tremens. Se informó de algunos casos de muerte por sobredosificación repentina, y Zilker [13] reconoció que el uso intravenoso de la droga era peligroso, por lo que se prefería el uso de benzodiazepinas (como el diazepam o el midazolam).

Se ha informado del tratamiento de la abstinencia del alcohol de manera lenta y sólo en ensayos controlados. Mayo-Smith [15] publicó en 1997 un metaanálisis del tratamiento para la abstinencia del alcohol para la Sociedad Americana de Trabajo en Grupo de Adicciones Médicas sobre el Tratamiento Farmacológico de la Abstinencia Alcohólica. Se analizaron sesenta y cinco ensayos controlados, que cumplían el criterio de inclusión. Las benzodiazepinas se mostraron más efectivas que una droga placebo a la hora de reducir el delirium y los ataques; el tratamiento con drogas larga acción mostró una tendencia a sufrir menos ataques que con el uso de benzodiazepina de menor duración. Los agentes antipsicóticos, tanto los del grupo de fenotiazinas o las butirofenonas, eran significativamente menos efectivos que las benzodiazepinas en lo que a la reducción del delirium y los ataques se refiere. Por consiguiente, deberían evitarse, excepto cuando la alucinosis y la paranoia son prominentes, acompañando a las drogas anteriormente citadas. Sin embargo, en muchos hospitales y clínicas de todo el mundo se utilizan tranquilizantes de mayor peso como medicación de primera línea. No hay justificación para esta práctica. Los bloqueadores beta y la clonidina reducen ambos las señales periféricas de la hiperactividad del sistema nervioso central como los temblores, sudor, taquicardia e hipertensión, pero no hay ninguna prueba de que reduzcan la contingencia de los ataques o del delirio.

Otra práctica antigua es el uso de la inmovilización física para tratar a pacientes con delirio. Schmidt y otros [16] lanzaron un oportuno aviso sobre los peligros de este enfoque. Describieron el caso de un hombre encerrado en una celda policial que se volvió hiperactivo, agresivo y trastornado. Estaba atado con cinturones

alrededor de su cuerpo, no se le recetó ningún tipo de sedante y fue encontrado muerto más tarde. Retrospectivamente, observamos claramente que sufría un síndrome de abstinencia provocado por el alcohol, que no fue detectado y por el que no recibió atención médica.

En un detallado estudio sobre un caso [17] se presentaba la complejidad de la diagnosis y del tratamiento de pacientes con síndromes de abstinencia alcohólica que ilustraba varios diagnósticos y tratamientos ambiguos en un paciente que sufría de un delirium tremens persistente tras la interrupción de un fuerte consumo de alcohol. En su comentario a este interesante artículo, Maany y otros [18] resaltaron –además del análisis de droga en la orina, y la obtención de un cuidado historial de drogas y alcohol– la crítica hacia el tratamiento con éxito de una abstinencia alcohólica complicada.

Se han utilizado otros agentes sedantes en el tratamiento del delirium tremens, aunque existen muy pocos ensayos controlados. Se ha informado del uso en el pasado de propofol, un sedante / anestésico que no es una benzodiazepina. Sin embargo, se necesita realizar ensayos controlados antes de poder juzgar su lugar en el armario médico. Myrick y otros [19] compararon el divalproex con la benzodiazepina lorazepam en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. El divalproex resultó tener un efecto más inmediato en la supresión de las características de la abstinencia, pero se relacionó con el modo de administración (pronto, y continuamente, más bien como requiere el lorazepam). Puede resultar útil, pero se necesita un ensayo más exhaustivo.

Van Klei y otros [20] revisaron recientemente la literatura concerniente al uso de etanol para el tratamiento del delirium tremens y también examinaron el uso de este tipo de intervención en unidades de cuidados intensivos en Holanda. Un dieciséis por ciento de estas unidades informaron del uso ocasional de etanol en la prevención o tratamiento de síntomas de abstinencia alcohólica. Los autores concluyeron que su efectividad en pacientes con dependencia alcohólica y que sufren delirium tremens no había sido probada y que, por lo tanto, debería hacerse caso omiso. El trata-

miento de la abstinencia alcohólica y de delirium tremens especiales continúa siendo un tratamiento complejo.

Requiere de una diagnosis temprana, una pronta sedación y poner una cuidada atención a trastornos médicos concomitantes, la sustitución de fluidos y electrolitos, la tiamina y otras vitaminas. No debería trivializarse su tratamiento poniendo una botella de cerveza al lado de la cama.

Conclusión

La base esencial del desarrollo del delirium tremens, concretamente la súbita interrupción del consumo de alcohol en una persona físicamente dependiente, ha sido reconocida desde hace medio siglo. Actualmente, otros factores de riesgo para su desarrollo son especialmente comunes, entre los que se incluye la

pneumonia concomitante y otras sepsis, perturbaciones de los fluidos y los electrolitos y un trauma reciente de una operación. La identificación de las mutaciones genéticas en el gen cholecystokinin y la codificación del receptor opioide mu, ofrece la posibilidad de una pronta identificación de individuos con dependencia alcohólica predispuestos a desarrollar delirium tremens. En estos momentos, el tratamiento efectivo debe basarse en una pronta detección de la abstinencia alcohólica y un primer tratamiento efectivo. Los regímenes de sedantes de benzodiazepinas (o clometiazol oral) están bien fundados. Estas drogas son más efectivas y menos tóxicas que las drogas antipsicóticas en el tratamiento de primera línea de los estados de abstinencia alcohólica, delirium tremens incluido.

La bibliografía de este artículo la pueden solicitar a la dirección de correo lydiazuloaga@telefonica.net

Con la colaboración de :



CMBB & Asociados

CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.

Londres, 27, Est. A 2^a
08029 BARCELONA

Teléfono 93 410 73 26
Fax 93 419 32 96