

## Alteraciones del intervalo QTc en pacientes con supresión etílica y delirium tremens

Miriam Jalpilla Barajas,\* Germán Ayala Vargas,\*\* César Iván Elizalde Barrera,\*\*\* José Luis Cabrera Miranda,\* Jorge Isaí Navarrete Chávez,\* Alejandra Rodríguez Hernández\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** en el síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens las benzodiacepinas son el tratamiento habitual porque previenen las crisis epilépticas y el delirium tremens, aun así 5% padecen este último. El haloperidol yugula sus síntomas pero puede prolongar el intervalo QTc, por lo que requiere una adecuada selección de pacientes para evitar alteraciones electrocardiográficas letales.

**Objetivo:** determinar si los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens el haloperidol prolonga el intervalo QTc.

**Material y método:** estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prospectivo, efectuado en pacientes mexicanos con diagnóstico de síndrome de abstinencia al alcohol y delirium tremens.

Luego de la medición del intervalo QTc basal se inició el tratamiento con diazepam, y con haloperidol dosis-respuesta sólo a los pacientes con delirium tremens, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión; posterior al tratamiento con haloperidol se realizó un electrocardiograma.

**Resultados:** el intervalo QTc basal en pacientes con haloperidol fue de  $40.91 \text{ ms} \pm .951$  (IC 40.59- 41.24) vs  $41.11 \text{ ms} \pm 1.132$  (IC 40.73-41.50)  $p = 0.168$ . El intervalo QTc posterior en el grupo de pacientes con benzodiacepinas no se prolongó; en el grupo con haloperidol se prolongó en 17 pacientes,  $\chi^2 p: 0.0001$ . El coeficiente de correlación entre la duración en meses de ingesta sin parar y la prolongación del QTc  $\rho: 0.523$ ,  $p: 0.001$ ,  $r^2: 0.2735$ . La asociación entre la dosis de haloperidol en relación con la prolongación del QTc es de 50 mg al día,  $\rho: 0.758$ ,  $p: 0.0001$ ; IC (60.11- 40.63), y  $r^2: 0.5745$ .

**Conclusión:** la administración intravenosa de haloperidol a pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica y delirium tremens prolonga el intervalo QT a partir de 50 mg día.

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

\* Residente del cuarto año de Medicina Interna.

\*\* Jefe de servicio de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

Correspondencia: Dra. Miriam Jalpilla Barajas. Emiliano Zapata 7 bis. Santiago Zapotitlán. México 13300 DF. Correo electrónico: leafarmairim@hotmail.com

Recibido: 16 de agosto 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Jalpilla-Barajas M, Ayala-Vargas G, Elizalde-Barrera CI, Cabrera-Miranda JL, Navarrete-Chávez JI, Rodríguez-Hernández A. Alteraciones del intervalo QTc en pacientes con supresión etílica y delirium tremens. Med Interna de Mex 2013;29(1):5-12.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### 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 prolonged QT can there fore 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 QTc haloperidol  $40.91 \text{ ms} \pm -0.951$  (CI40.59-41.24) v  $41.11 \text{ ms} \pm 1.132$  (CI40.73-41.50)  $p = 0.168$ . QTc later in the benzodiazepine group of patients was not prolonged, in the haloperidol group was prolonged in 17 patients,  $\chi^2 = 0.0001$ . The correlation coefficient between the duration of non-stop months of in take 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), and  $r^2: 0.5745$ .

**Conclusion:** Haloperidol IV in the SAA and delirium tremens prolongs the QT from 50 mg daily

**Key words:** SAA alcohol withdrawal syndrome, QTc corrected QT interval, ECG electrocardiogram.

El consumo excesivo de alcohol representa un factor importante de ingreso a los servicios de Medicina Interna de nuestro país; la dependencia al alcohol, hoy por hoy, es un problema de salud pública.<sup>1</sup> Más de 80% de los casos recibe atención hospitalaria, y entre 15 y 20% restante son atendidos por médicos de atención primaria.<sup>1,2</sup>

El síndrome de abstinencia al alcohol lo padecen individuos con ingesta crónica o, al menos, durante tres meses, y que lo suspenden de forma brusca.<sup>1-4</sup> Aproximadamente entre las 6 y las 24 horas después del último periodo de ingestión sobrevienen los síntomas, la gravedad de estos parece ser dosis-dependiente. Los síntomas y signos de

abstinencia pueden agruparse en tres categorías: excitabilidad del sistema nervioso central, excitabilidad del sistema nervioso autónomo y alteraciones cognitivas.<sup>2,3,6,7,8,10</sup> Lo anterior responde a un reajuste homeostático del sistema nervioso central, es decir una neuroadaptación que ocurre después de la ingesta prolongada de alcohol.<sup>7,8</sup>

El DSM-IV incluye este cuadro en el apartado de trastornos inducidos por sustancias, que lo define con base en los siguientes elementos:<sup>2-5,21-23</sup>

1. Se requiere la interrupción o disminución del consumo intenso y prolongado de alcohol.
2. La aparición a las pocas horas o días después de la suspensión de la ingesta de alcohol de los siguientes síntomas:
  - a) Hiperactividad del sistema nervioso autónomo (diaforesis, taquicardia, hipertensión)
  - b) Temblor de manos
  - c) Insomnio
  - d) Alucinaciones visuales o auditivas, táctiles de forma transitoria
  - e) Náusea o vómitos
  - f) Agitación psicomotriz y ansiedad
  - h) Crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas
3. Los síntomas del criterio anterior producen alteraciones clínicamente significativas en la esfera cognitiva, social u ocupacional.
4. Los síntomas no se deben a otra enfermedad médica o psiquiátrica definida.

El delirium tremens, según los criterios del DSM IV, debe cumplir con las siguientes características:

- A.** Alteraciones en el estado de conciencia (disminución de la claridad con la que se percibe el entorno), que reducen la capacidad para mantener la atención.
- B.** Alteraciones cognitivas (trastornos del lenguaje, desorientación y de la memoria).
- C.** Los síntomas aparecen en corto tiempo y pueden fluctuar.
- D.** Es evidente que los síntomas aparecen durante o poco tiempo después de un síndrome de abstinencia.

Este cuadro se conoce como *delirium* y sucede entre el segundo y cuarto días después que un individuo dependiente 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 5% de los alcohólicos.

El episodio de *delirium* no dura más de 72 horas, en 75-80% de los casos<sup>15,30</sup> suele terminar de forma abrupta, con el enfermo alerta, lúcido, cansado y con amnesia del episodio. En alrededor de 8% de los individuos el *delirium* puede durar más de cuatro días. Los factores de riesgo para padecerlo son: enfermedades concurrentes de *delirium* y convulsiones por abstinencia y la mayor frecuencia 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 las convulsiones y el *delirium tremens*; pocos trabajos han analizado de forma fiable el tratamiento de pacientes graves y menos aún con *delirium tremens*.

Se ha utilizado la escala del Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) que, además de clasificar, ayuda a monitorear y medicar a los pacientes con supresión.

Está demostrado que las benzodiazepinas son efectivas para tratar de los síntomas del síndrome de abstinencia alcohólica, con pocos efectos adversos y grandes ventajas,<sup>9</sup> sobre todo la de contar con un arsenal diverso de estos fármacos y poder indicar una u otra benzodiazepina de acuerdo con la farmacocinética.

En caso de asociarse con un estado de estatus epiléptico, el tratamiento será de acuerdo con éste, nunca olvidar a la tiamina para evitar el síndrome de Wernicke-Korsakoff, aportes adecuados de magnesio, prescripción de beta bloqueadores. Si el paciente se encuentra en *delirium tremens* incorporar neurolepticos porque el tratamiento con benzodiazepinas suprime los síntomas, pero no ha demostrado tener efecto en el *delirium tremens*.

El haloperidol puede indicarse para tratar las alucinaciones y la agitación que no responden a dosis adecuadas de benzodiazepinas. Debido a que los antipsicóticos pueden aumentar el riesgo de convulsiones, sólo deben indicarse en combinación con benzodiazepinas.<sup>14</sup>

La mortalidad por síndrome de abstinencia alcohólica depende de factores principalmente cardiovasculares, quizá debido a las arritmias cardiacas. Como el intervalo QTc refleja la fase más crítica para la generación de reen-

trada y, por lo tanto, para la arritmia, incluidos los puentes torcidos,<sup>25</sup> por lo que es de suma importancia su cuidado y seguimiento.

Foy y su grupo (1997) estudiaron 539 episodios de síndrome de abstinencia alcohólica con una mortalidad de 8.5%, y refieren que sólo dos pacientes fallecieron durante el síndrome de abstinencia, quizá por sedación excesiva e insuficiencia respiratoria.<sup>23</sup>

Bär KJ y sus colaboradores examinaron la variabilidad del intervalo QTc en pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica en quienes la frecuencia cardiaca y el índice de variabilidad del QTc aumentaron significativamente.<sup>27</sup> La variabilidad de éste se correlaciona con la gravedad de los síntomas y la duración promedio del intervalo QTc se relaciona inversamente con las concentraciones de potasio sérico.

Cuculi y su grupo realizaron un análisis retrospectivo de los datos clínicos y ECG de pacientes dados de alta entre 1995 y 2005 con diagnóstico de *delirium tremens*. Se realizó la medición del intervalo QTc. Se incluyeron 49 pacientes y se encontró un intervalo QTc prolongado (> 440 ms en los varones y > 460 ms en las mujeres) en 31 pacientes (63%). Cinco pacientes (10%) tuvieron taquiarritmias (dos “con puentes torcidas”, una taquicardia ventricular sostenida, dos taquicardias supra ventriculares y una fibrilación auricular). Todos regresaron a ritmo sinusal después del tratamiento oportuno.<sup>24</sup>

En el trabajo de Corović y sus coautores se concluyó que las personas que consumen bebidas alcohólicas en exceso y durante mucho tiempo presentan dispersiones significativamente mayores del intervalo QTc, lo que lleva a mayor riesgo de arritmias.<sup>25</sup>

Bär KJ y sus coautores demostraron una intensa disminución de la sensibilidad del reflejo de los barorreceptores en relación con la situación hiperadrenérgica propia del síndrome de abstinencia alcohólica 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.<sup>28</sup>

Yokoyama y su grupo abordaron la prolongación del intervalo QT en relación con la función cardiaca del sistema nervioso autónomo; según los datos del estudio se sugiere que el alcoholismo causa disfunción de los nervios autónomos y prolongación del intervalo QTc, lo que puede predisponer a la muerte cardiaca súbita.<sup>31</sup>

La prolongación del intervalo QT también se asocia con neuropatía diabética, sin diferencias de género en su manifestación.<sup>30</sup>

Un estudio efectuado en animales sugirió que la dosis intravenosa de haloperidol no afecta la prolongación del QTc.<sup>32</sup> En contraste, Sharma y colaboradores encontraron una asociación en la incidencia de puentes torcidos causados por haloperidol intravenoso, en pacientes en la UCI en un estudio retrospectivo, la mitad de ellos con hipocaliemias severas y otros trastornos hidroelectrolíticos graves.<sup>33</sup>

En un paciente con síndrome de supresión etílica y en su máxima gravedad *delirium tremens*, el tratamiento debe ser adecuado y oportuno, no debe olvidarse que se trata de un cuadro potencialmente letal y, como tal, debe tratarse. De acuerdo con las guías y múltiples metanálisis, el tratamiento pilar serán las benzodiazepinas y algunos neurolepticos (clorpromacina, promacina, haloperidol etc.) No se ha encontrado cuál es la dosis máxima a utilizar porque las recomendaciones determinan su uso hasta disminuir los síntomas del paciente, de tal forma que ese requerimiento puede llegar a ser muy variado y los efectos adversos devastadores, si consideramos que puede prolongarse el QTc en el electrocardiograma.

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

El objetivo de este estudio es determinar si el haloperidol en pacientes con supresión etílica y *delirium tremens* es causa de prolongación del intervalo QTc.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y de cohorte al que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de síndrome de abstinencia alcohólica o pacientes que potencialmente pudieran tener *delirium tremens* que ingresaron al servicio de Medicina Interna en los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal del año 2010 al 2012. A todos los pacientes se les tomó un electrocardiograma de 12 derivaciones, se determinó el 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, se determinó el grado de insuficiencia hepática y se corrigieron los trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos, ácido base, sangrados activos, traumatismos craneoencefálicos que pudieran producir inestabilidad al paciente. El tratamiento se inició con benzodiacepinas y se graduaron las dosis respuesta, la monitorización fue estrecha, se documentaron diariamente los cambios clínicos y de laboratorio y, cualquier alteración hidroelectrolítica se corrigió en las primeras cuatro horas para poder continuar con el estudio, si el paciente lo requería por cursar con *delirium tremens* se administró haloperidol a dosis respuesta y se tomó un electrocardiograma en las 12 horas posteriores al inicio de la disminución del fármaco. Los criterios para decidir la administración de haloperidol son: agitación psicomotriz en pacientes en quienes las benzodiacepinas no sean suficientes para controlar el *delirium tremens*. Los criterios de exclusión en los pacientes no expuestos fueron: hipersensibilidad a las benzodiacepinas, miastenia gravis, hipercapnia crónica severa a grave y, en los expuestos, síndrome de QT largo al inicio, adquirido, o congénito, antecedentes de familiares con muerte súbita, indicación de algún medicamento que no pueda retirarse por enfermedad de base y que se le atribuya prolongación o cambios del QT, hipocaliemia, hipocalcemia, e hipomagnese-mia no corregidas, estado comatoso, enfermedad de Parkinson conocida, lesión de los ganglios de la base documentados, insuficiencia hepática, Child C e hipertiroidismo (la tiroxina potencializa el haloperidol), e hipersensibilidad al haloperidol.

Se calculó una *n* y resultaron 35 pacientes para cada grupo. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para medidas de tendencia central y de dispersión, media, porcentajes y desviación estándar. La comparación de las medias se realizó con *t* de Student para variables paramétricas y para la asociación de variables cuantitativas  $\chi^2$ . La correlación de cantidad de litro y el alargamiento del QTc; la duración de meses de ingesta sin parar con la prolongación del segmento QTc, y la correlación entre la dosis de haloperidol en relación con la prolongación del QTc se efectuó mediante la correlación de Spearman. Los datos se ingresaron a una hoja de Excel y al programa estadístico SPSS, versión 20.

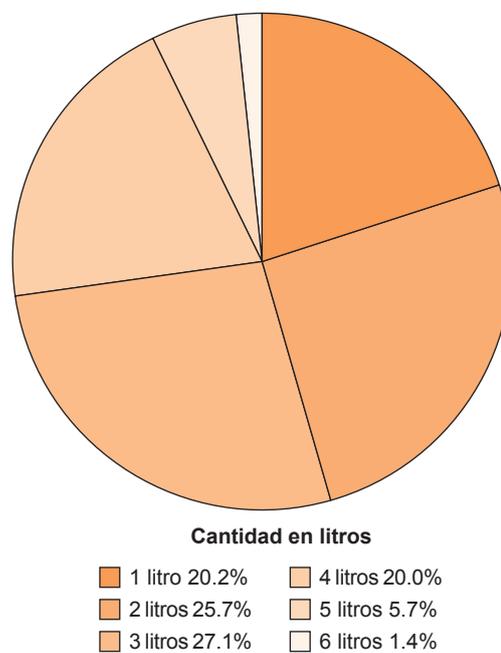
## RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes, 35 en cada grupo. Un grupo sólo tuvo un cuadro de supresión etílica, por lo que se les administró diazepam (*n*=35) a dosis-respuesta, el otro grupo cumplió con criterios de supresión etílica y *delirium tremens* por lo que además de benzodiacepinas se les administró haloperidol (*n*=35).

**Cuadro 1.** Características clínicas de los grupos

Tratamiento	n	Edad años	Enfermedad asociada	Ingesta L. día	Tiempo de ingesta meses
Diazepam + Haloperidol	35	37.40	16/35	2.5	5.8
Diazepam	35	32.48	12/35	2.9	5.7

No hubo pérdidas, todos del género masculino, con un puntaje en la escala de CIWA y Cushman severa en el grupo con diazepam más haloperidol. En el grupo con benzodiacepinas dos con una severidad moderada en la escala de Cushman y todos severa en la escala de CIWA. La bebida más frecuentemente usada fue cerveza (38.6%), la ingesta de litros consumida fue en mayor proporción 3 L al día en 27.1% de los pacientes.



**Figura 1.** Cantidad de alcohol ingerida en un día

La media de los días requeridos de estancia intrahospitalaria fue de 5.56. Las comorbilidades en el grupo con haloperidol se registraron en 16 pacientes, las más frecuentes: hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 en 12 pacientes. El grupo con benzodiacepinas se integró con 12 pacientes con comorbilidades; la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 fueron las más frecuentes y sólo un paciente con angina estable. El QTc medido al inicio del estudio, en los dos grupos, no mostró ningún alargamiento; en el grupo con haloperidol  $40.91 \pm .951$  (IC 40.59- 41.24) vs  $41.11 \pm 1.132$  (IC 40.73-41.50)  $p = 0.168$ . La prolongación del QTc posterior en el grupo de pacientes con benzodiacepinas no se presentó (0 pacientes); en el grupo con haloperidol se observó en 17 pacientes de 35, con  $\chi^2$  y  $p:0.0001$ .

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 mínimo de 10 y máximo 60 mg; y de 72.94 mg (IC 60.78 – 85.10) en los pacientes en quie-

nes se prolonga en QTc en asociación con haloperidol con mínimo de 30 mg y máximo de 120 mg. La dosis máxima por día de diazepam en que se toma el segundo electrocardiograma sin prolongación del QTc fue de 114.44 mg (IC 98.88-130.00) con 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 mínimo de 60 mg y máximo 240 mg.

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

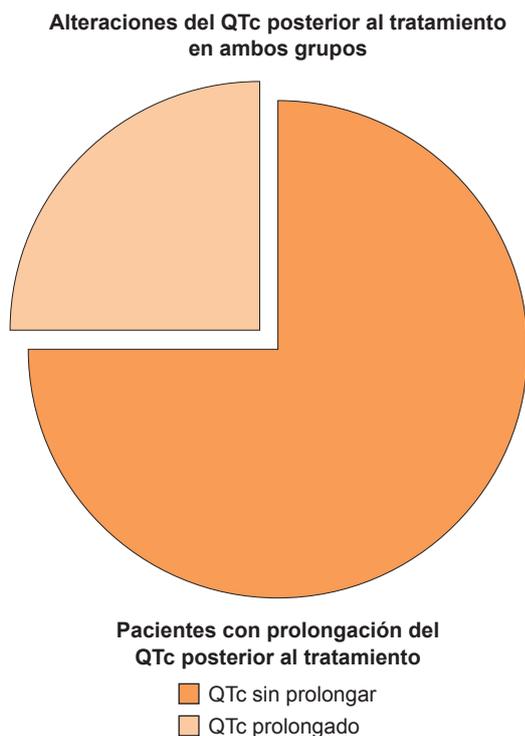
El coeficiente de correlación entre la duración en meses de ingesta sin parar y la prolongación del QTc  $\rho: 0.523$ ,  $p: 0.001$ ,  $r^2: 0.2735$ .

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

## 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 incluso de 10%<sup>34</sup> de individuos con un cuadro de supresión etílica, en 5% puede aparecer *delirium tremens*, cuyo proceso puede ser fatal en 10-15% si no recibe tratamiento oportuno y estrecho. En pacientes con *delirium tremens* se han indicado grandes dosis de benzodiacepinas sin poder revertir por completo los signos y síntomas; por ello, dentro de la gama de tratamiento a ofrecer están los neurolépticos; sin embargo, no debemos olvidar sus efectos adversos que pueden potencializarse debido a que las dosis indicadas suelen ser supra óptimas. No existe una dosis máxima a indicar, por lo que asociado a los trastornos del ritmo inherentes en ellos, que van desde fibrilación auricular y otras taquiarritmias supraventriculares, generalmente transitorias (corazón del fin de semana), puede culminar con la posibilidad de una muerte súbita.

Cuculi F y su grupo analizaron el electrocardiograma de forma retrospectiva en 49 enfermos con síndrome de supresión etílica y encontraron una prolongación del QTc en 63% de los mismos, cinco de sus enfermos tenían arritmias graves (un caso de taquicardia ventricular y dos casos de torsada de puntas, dos taquicardias supraventriculares y una fibrilación auricular)<sup>24</sup> no en relación específica con algún neuroléptico y sólo como consecuencia aparente del síndrome de supresión etílica; sin embargo, no se espe-

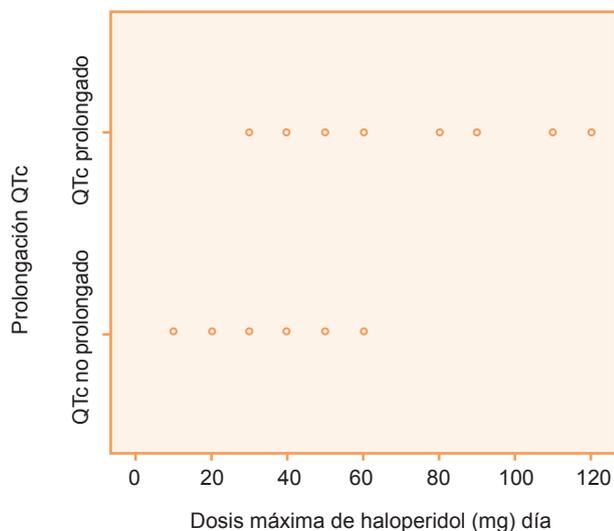


48.57% de los pacientes con prolongación del QTc pertenecen al grupo con diazepam y haloperidol

**Figura 2.** Prolongación del segmento QTc.

**Cuadro 2.** Respuesta electrocardiográfica durante los tratamientos utilizados

Tratamiento	n pacientes con prolongación QT c	Dosis máxima	p	QT c basal ms	QT c posterior ms	P
Diacepam	17/35	Diacepam: QTc prolongado: 160 mg  QTc normal 114.44 mg	0.017	40.91	46.29	p:0.0001.
Haloperidol		Haloperidol: QTc prolongado: 72.94 mg				
Diacepam	0/35	QTc normal: 30 mg 126.42 mg	0.646	41.11	40.74	



**Figura 3.** Correlación de dosis de haloperidol y prolongación del QTc

cifican mayores características hidroelectrolíticas; por lo que es difícil determinar una causa directa.

Bär KJ y su grupo encontraron que los pacientes en quienes se prolonga el QTc tienen concentraciones bajas de potasio, lo que sugiere que es fundamental su corrección para evitar trastornos en el QTc.<sup>28</sup> En nuestro estudio, todos los posibles factores que pudieran contribuir a la prolongación del QTc se controlaron, incluso las afecciones que los favorecían, considerando con ello que en caso de alargamiento del QTc se deba al haloperidol.

A diferencia de Yokoyama A y su grupo,<sup>31</sup> en nuestro estudio, al ingreso no se encontró ningún paciente con

alteraciones del QTc; la prescripción del neuroléptico se justificó sólo 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 sólo recibieron benzodiazepinas tuvo prolongación del QTc, con  $\chi^2$  y  $p: 0.0001$  estadísticamente significativa, por lo que se considera que a diferencia de lo referido por Corović y sus colaboradores respecto a que podría ser una causa suficiente de alteraciones del QTc la ingesta excesiva de alcohol,<sup>25</sup> en nuestro grupo no se evidenció, aún cuando el promedio de meses ingiriendo alcohol fue de 5.7, que fue una causa no suficiente. Yokoyama A y su grupo estudiaron 64 enfermos con síndrome de supresión etílica y encontraron una prolongación del QT corregido en 34.4%, que aumenta a 47% en caso de disfunción del sistema nervioso autónomo y disminuye a 22% en caso contrario.<sup>31</sup> 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.

Mediante el estudio no hubo ningún desenlace fatal en los dos grupos; los dos casos de arritmias ventriculares graves tipo *torsada de puntas* referidos por Cuculi F y sus colegas tenían un QTc de 520 y 525 milisegundos,<sup>24</sup> mientras que en nuestro estudio no rebasó los 490 milisegundos.

Se buscó una correlación entre la cantidad de litros ingeridos al día y la prolongación del QTc y no se encontró, con  $\rho: 0.006$ ,  $p: 0.961$  que fue estadísticamente no significativo.

Sin embargo, sí 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 existen mayores posibilidades de prolongación del QTc; coeficiente de correlación de 0.758 y  $p: 0.0001$  estadísticamente significativa.

Kotaro Hatta y sus colaboradores indicaron haloperidol más una benzodiazepina comparada con la benzodiazepina sola (flunitrazepam) en pacientes con agitación psicomotriz no relacionada con el síndrome de abstinencia etílica o *delirium tremens*. Éste fue, incluso, un criterio de exclusión. La población estudiada pertenece a pacientes con afecciones 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 h y prolongaron el QTc hasta 500 milisegundos sin torsada de puntas.<sup>35</sup>

El QTc prolongado puede persistir largo tiempo después de la abstinencia, como demuestran los estudios de Yokohama A y su grupo,<sup>31</sup> quienes estudiaron 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 se inició la ingesta de alcohol a edades tempranas y, más aún, en este ingreso hospitalario, no encontramos datos que lo corroboren porque su electrocardiograma basal fue normal.

## CONCLUSIÓN

El haloperidol intravenoso administrado a la población con síndrome de abstinencia alcohólica y *delirium tremens* requiere una adecuada selección debido a que la prolongación del intervalo QTc aparece a partir de una dosis de 50 mg al día de haloperidol.

La prolongación del QTc encontrada en nuestro estudio no generó ninguna arritmia letal, quizá porque no se sumaron factores que lo favorecieran, por lo que podemos concluir que su indicación, por sí sola, no es una causa suficiente para 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 se observó que la ingesta excesiva de alcohol sea una causa suficiente para prolongar el QTc y generar arritmias letales.

La indicación de haloperidol a un 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 se encontraron complicaciones mayores, por lo que será necesario realizar estudios a futuro en grupos de pacientes con *delirium tremens* que comparen si el haloperidol tiene ventajas que justifiquen su prescripción.

## REFERENCIAS

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. *AmFam Physician* 2004;69:1443-1450.
4. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis and management. *Clin J Am SocNephrol* 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* 1999; 340 (12): 915-9.
11. Vabret F. Alcohol withdrawal syndrome: managing and treatment protocol. *Rev Prat* 2006; 56(10):1093-9.
12. Dissanaik S, Halldorsson A, Frezza EE, Griswold J. An ethanol protocol to prevent alcohol withdrawal syndrome. *J Am CollSurg* 2006;203(2):186-91.
13. Vabret F. Alcohol withdrawal syndrome: managing and treatment protocol. *Rev Prat* 2006;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 ClinExp 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 Syst Rev* 2005; (3): CD005063.

18. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Cochrane Database Syst 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, Ehmman T, Erne P. ECG changes among 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 and 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.