

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## Fisiopatología y tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol

Heidi Celina Oviedo\*  
Patricia Liliana Arboleda\*

### Resumen

La dependencia del alcohol afecta aproximadamente a 10% de la población mundial en algún momento de sus vidas. El síndrome de abstinencia de alcohol afecta a las personas con consumo crónico de alcohol que lo disminuyen o lo suspenden completamente. Los síntomas de abstinencia son hiperactividad autonómica, temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias o ilusiones, agitación psicomotora, ansiedad y crisis convulsivas.

Los principales fármacos usados en su manejo son las benzodiacepinas y los anticonvulsivos. Otros medicamentos utilizados como coadyuvantes son los betabloqueadores, entre otros. Este artículo pretende revisar los conceptos actuales sobre fisiopatología y manejo del síndrome.

**Palabras clave:** dependencia del alcohol, síndrome de abstinencia, tratamiento.

### Summary

Alcohol dependence has a prevalence of 10% in world population. Alcohol withdrawal occurs in a person who stops or lowering the alcohol consumption. The alcohol withdrawal syndrome is characterized by tremor, nausea,

vomiting, hallucinations, delusions, anxiety, and motor agitation, and convulsions. The most frequently; used medications are benzodiazepines and anticonvulsants drugs, other agents such as beta blockers can act as coadjuvants. This article pretends review new concepts about pathophysiology and management of this syndrome

**Key words:** alcohol dependence, alcohol withdrawal, treatment.

### Introducción

El alcoholismo ha tomado mayor importancia en el ámbito psiquiátrico debido al aumento de su impacto social; aproximadamente, 10% de las personas han sido afectadas por la dependencia del alcohol en algún momento de sus vidas. En Estados Unidos, más de 700.000 personas han recibido tratamiento para la dependencia del alcohol alguna vez en sus vidas. En 2002, 15,9 millones de estadounidenses fueron considerados bebedores pesados (consumo de cinco o más bebidas alcohólicas en un

---

\* Departamento de Psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana.

día, cinco o más veces durante los últimos 30 días) [1, 2].

El síndrome de abstinencia de alcohol afecta a las personas con consumo crónico de alcohol que lo disminuyen o lo suspenden completamente. En estas personas, el cerebro se ha acostumbrado a un nivel basal de alcohol que tiene un efecto depresor y, cuando se reduce, el sistema nervioso central sufre una hiperexcitación, lo cual causa un cuadro clínico característico. Los criterios DSM IV son: la abstinencia se presenta cuando se interrumpe o se disminuye el consumo de alcohol (criterio A); dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el criterio A: hiperactividad autonómica, temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias o ilusiones, agitación psicomotora, ansiedad, crisis convulsivas (criterio B); los síntomas del criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral o de otras áreas importantes; no se explican por otra enfermedad médica o un trastorno mental (criterio D)[3].

### **Bases biológicas del síndrome de abstinencia**

Las teorías originales de la acción de alcohol proponían que éste se disolvía en las membranas celulares y aumentaba la fluidez; de esta manera, alteraba la función de las macromoléculas en las membranas celulares y daba paso a la intoxicación. Actualmente, se ha visto que el alcohol puede alterar la estructura y función de las proteínas y neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, serotonina, adenosina, neuropeptido y norepinefrina, receptores de cannabinoides y opiodes[4, 5].

Cuando el alcohol ingresa al sistema nervioso central tiene un efecto inhibitorio

mediado por el GABA, principalmente en el receptor GABA; debido a que las neuronas gabaérgicas están esparcidas en el sistema nervioso central, el alcohol potencia la inhibición de la actividad neuronal en múltiples áreas del cerebro. El efecto es similar al de las benzodiazepinas como ansiolítico. El alcohol incrementa el efecto del receptor GABA; según el concepto de adaptación de Himmelsbach, se puede asumir que con el uso crónico del alcohol se disminuirán los receptores GABA en las superficies. Esto produce un equilibrio que, a su vez, es el origen de la tolerancia, la dependencia y la abstinencia[6].

El glutamato, el principal neurotransmisor excitador, el alcohol lo afecta por inhibición de los receptores NMDA (N- metil D-Aspartato), produciendo una *up regulation*, es decir un aumento en el número de receptores que persiste aunque el organismo esté libre de alcohol, lo cual puede ser el origen de las alucinaciones y convulsiones[7]. Hay una reducción del flujo sanguíneo del calcio en las neuronas a través de los receptores NMDA y otros receptores de tipo ROCC (canales de calcio operados por receptores), mediado por el alcohol que también disminuye la entrada de calcio a través de los receptores VOCC (canales de calcio dependientes de voltaje)[8].

Inicialmente, el efecto directo en los canales VOCC es pequeño. Sin embargo, el alcohol también tiene un efecto indirecto en estos canales a través de su capacidad para potenciar la neurotransmisión del GABA y la inhibición de la neurotransmisión del glutamato, lo cual reduce la actividad eléctrica de las neuronas. La presencia continua de alcohol produce un incremento en el número de VOCC, lo cual, presumiblemente, representa una adaptación para compensar los efectos inhibitorios del alcohol. Esta *up regulation* resulta de un aumento en la expresión de los genes. El incremento en el número de VOCC probablemente sigue un

curso similar a la up regulation al alta de los receptores NMDA, durante el desarrollo de la tolerancia y la abstinencia. Todos los cambios adaptativos que ocurren en los receptores VOCC, NMDA y GABA, persisten durante la abstinencia de alcohol y se consideran que contribuyen a los síntomas del síndrome; probablemente, algunas de las características del mismo sean causadas por un incremento generalizado en la excitabilidad neuronal[8, 9].

La hiperexcitabilidad empeora con el tiempo. Las personas dependientes del alcohol presentan numerosos periodos de abstinencia durante sus vidas debido al consumo-suspensión, lo cual ocasiona el fenómeno de *kindling*; así, el síndrome de abstinencia aumenta en gravedad cada vez que se presenta[10, 12]. El término *kindling* fue introducido por Goddard *et al.* en 1969, para describir un fenómeno observado después de una estimulación eléctrica débil de forma repetida en regiones cerebrales, donde inicialmente el estímulo es subconvulsivo y, después de una aplicación periódica y repetida, el mismo estímulo subconvulsivo induce convulsiones motoras completas, lo que sugiere que el cerebro ha sido sensibilizado a la estimulación eléctrica o química[13].

El neuropéptido Y podría estar implicado en el consumo de alcohol, debido a un polimorfismo en el gen NPY (Leu 7Pro); la activación del NPY puede actuar como factor protector del consumo. El receptor para cannabinoides (CB1) también se ha asociado con la dependencia del alcohol, debido a que puede tener un papel en el reforzamiento de los efectos del etanol por acción de proteínas G, disminuyendo el consumo de alcohol en modelos usados con roedores. Según estudios de carácter neurobiológico-conductual, la vía dopaminérgica mesolímbica desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* es activada por muchas sustancias como el alcohol, la cocaína, los

opiáceos y la nicotina, que producen dependencia. La activación de esta vía media la recompensa que se produce por las drogas y es la responsable de la dependencia. El uso repetido de alcohol sensibiliza el sistema y los estímulos conductuales asociados al mismo, e inicia la secreción de dopamina y facilita el uso adicional del alcohol. Esta sensibilización también está asociada con el *craving* del alcohol (ansiedad de consumo)[8, 14, 20].

La ingestión aguda de alcohol aumenta la actividad del *locus ceruleus* que tiene que ver con el incremento en la actividad noradrenérgica. Esto también se evidencia con la infusión de lactato que activa el sistema noradrenérgico y produce ansiedad en pacientes con trastorno de pánico y en alcohólicos. Los signos de abstinencia, como diaforesis, taquicardia, hipertensión y temblor, están dados por un incremento en la actividad noradrenérgica[21, 23] y la fatiga, debilidad, hipertensión, confusión y la depresión pueden deberse parcialmente al exceso de glucocorticoides, lo cual se explica por activación en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), ya que un incremento en los niveles de corticosteroides se ha asociado con alteraciones en el estado de ánimo y deterioro cognitivo[23].

### Sintomatología

Algunos pacientes alcohólicos no experimentan síntomas al suspender el consumo de alcohol, mientras que otros tienen manifestaciones graves; se ha visto que la proporción de los pacientes que desarrollan síntomas oscila entre 13 y 70%. La razón de la variabilidad es que los pacientes tienen diferentes riesgos para los síntomas de abstinencia (tabla 1). Estas diferencias resultan de factores como el patrón de uso de alcohol, la presencia de comorbilidad, las variaciones genéticas y los mecanismos del sistema nervioso, como los mecanismos neuroquímicos descritos anteriormente.

**Tabla 1**  
**Factores de riesgo para *delirium tremens***  
**y convulsiones en el síndrome de**  
**abstinencia**

Factores de riesgo
Dependencia grave de alcohol
Altos niveles de consumo de alcohol
Cronicidad (consumo por largo tiempo)
Hepatopatía
Desintoxicación previa
Antecedentes de convulsiones o <i>delirium tremens</i>
Ansiedad de consumo intensa
Comorbilidad
Vejez
Uso de otras sustancias de abuso
Mayor gravedad de los síntomas

Los síntomas pueden aparecer tras horas de disminución o cese de ingesta de alcohol. Los más comunes son: temblor, ansiedad de consumo, insomnio, sueños vívidos, hipervigilancia, pérdida del apetito, náuseas, emesis, cefalea y diaforesis. Incluso sin tratamiento, la mayoría de estas manifestaciones usualmente se resuelven en horas a días después de su aparición. Las manifestaciones más graves incluyen alucinaciones, convulsiones y *delirium tremens*.

Las alucinaciones se presentan uno a dos días después de disminuir o suspender el consumo de alcohol. La alucinosis incluye la percepción sin objeto, con crítica de la misma, la cual no necesariamente está precedida de sintomatología autonómica. Las convulsiones pueden ocurrir en uno a dos días desde el inicio de la abstinencia, incluso en ausencia de otros signos y síntomas. El paciente usualmente experimenta sólo una convulsión generalizada que involucra movimientos de las extremidades y pérdida de conciencia. Si ocurre una segunda convulsión, generalmente se inicia a las 6 horas

de la primera. Las convulsiones múltiples son infrecuentes.

El *delirium tremens* se inicia uno a cuatro días después de la última ingesta de alcohol, tiene su pico máximo de presentación entre los días tres y cuatro, y afecta a 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por abstinencia alcohólica[55]; se caracteriza por desorientación y signos autonómicos resultantes de la activación de las neuronas responsables de la respuesta corporal al estrés, como el temblor y la diaforesis. Estos signos incluyen agitación grave, taquicardia, hipertensión y fiebre[24, 26]. En la mayoría de los casos, los signos y síntomas asociados persisten de cinco a diez días y, en el 62% de los pacientes, se resuelven en cinco días o menos. La mortalidad es de 5 a 15%, por complicaciones metabólicas, cardiovasculares, trauma e infecciones[56].

### Tratamiento

**Evaluación.** Antes de cualquier intervención, se debe valorar la condición del paciente; ello incluye una evaluación de la presencia de comorbilidad psiquiátrica o médica, la gravedad de los síntomas y el riesgo de complicaciones de la abstinencia. Los síntomas de abstinencia no son específicos y a menudo se confunden con otras condiciones médicas que se deben descartar, como hematoma subdural, neumonía, meningitis y otras infecciones, encefalopatía de Wernicke, tumores cerebrales, desequilibrio hidroelectrolítico y epilepsia. A través de esta evaluación también se deben anticipar las posibles complicaciones (tabla 2)[25].

El manejo ideal debe ser capaz de aliviar los síntomas de abstinencia y prevenir la progresión a convulsiones o *delirium tremens*. Ninguno de los medicamentos hasta el momento utilizados cumple los criterios para ser considerado ideal. Las benzodiazepinas, consideradas como de primera

línea en el manejo de la abstinencia, pueden alterar la función cognitiva y el sistema motor, e interactúan con el alcohol y las drogas de abuso, especialmente, en individuos con farmacodependencia múltiple.

**Tabla 2**  
**Complicaciones más comúnmente asociadas a alcoholismo**

Complicaciones
Gastritis
Hemorragia de vías digestivas
Hepatopatía
Cardiomiopatía
Pancreatitis
Desequilibrio hidroelectrolítico (cetoacidosis, hipomagnesemia)
Déficit de ácido fólico (anemia)
Déficit de tiamina (encefalopatía de Wernicke)

### Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son un grupo de componentes químicos sintetizados en 1880, que mostraron su efecto tranquilizante en 1950. Estos fármacos y el alcohol comparten varios mecanismos de acción, lo cual explica el alivio de los síntomas de abstinencia con el uso de estas sustancias. Actúan sobre los receptores GABA, el sistema noradrenérgico y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e interviene en el fenómeno *kindling*.

Los pacientes con síndrome de abstinencia más grave deben recibir farmacoterapia para tratar sus síntomas y disminuir el riesgo de convulsiones y *delirium tremens*. Son útiles en el manejo agudo del síndrome de abstinencia, pero a largo plazo, su uso se discute debido a su potencial adictivo[27, 28].

Las benzodiazepinas deben administrarse por horario. Las mejor estudiadas son el

diazepam, el clordiazepóxido y el lorazepam; estos fármacos son de relativamente larga acción y, además, pueden ayudar a un suave curso del tratamiento sin síntomas de rebote, que ocurren durante la abstinencia y deben suspenderse gradualmente. Existen dos esquemas. El primero es el enfoque tradicional, en el cual se va disminuyendo la medicación (tabla 3), y en el segundo la medicación se da cada seis horas por dos a tres días de acuerdo con la gravedad de los síntomas (medida con la escala CIWA-Ar); las personas sin síntomas no reciben medicación[25, 29].

**Tabla 3**  
**Esquema tradicional para manejo del síndrome de abstinencia**

Medicación
Clordiazepóxido: 4 dosis de 50 mg y después 8 dosis de 25 mg
Diazepam: 4 dosis de 2 mg, después 8 dosis de 5 mg
Lorazepam: 4 dosis de 2 mg después de 8 dosis de 1 mg
Dar medicación adicional si estos regímenes no controlan los síntomas.

### Anticonvulsivos

Fenobarbital y fenitoína. El fenobarbital tiene efecto sedante y potencial adictivo y parece ser tan eficaz como el ácido valproico para reducir los síntomas de abstinencia; tiene mayor eficacia y disminuye los puntajes de hostilidad. El fenobarbital debe usarse en pacientes hospitalizados y bajo supervisión. En un estudio, la fenitoína redujo en tres días los síntomas de abstinencia, comparada con la terapia estándar (vitaminas, antihistamínicos y vasodilatadores) que lo hizo en 11 días. Para en la abstinencia temprana, 1.000 mg de fenitoína intravenosa no fueron más efectivos que el placebo. No hay ensayos objetivos sobre la fenitoína ni el

fenobarbital que demuestren su eficacia sobre las benzodicepinas[30, 34].

Carbamazepina. Disminuye la conductancia del sodio y en menor grado, la del potasio, e inhibe en menor medida, la recaptura y la liberación de noradrenalina. Se ha usado en el tratamiento del síndrome de abstinencia por décadas. Es superior al placebo y, comparada con las benzodicepinas y el oxzacepam, ha mostrado igual eficacia al suprimir los signos y síntomas de pacientes con abstinencia leve a moderada. El primer estudio se realizó en 1976, en el cual fue superior al placebo disminuyendo el temblor, la diaforesis, las palpitaciones, la anorexia, las alteraciones del sueño, la inquietud, la depresión, el miedo y la ansiedad. No ha mostrado efectos tóxicos significativos sobre el hígado, en protocolos para el manejo de la abstinencia.

La carbamazepina ha mostrado un perfil terapéutico seguro, ya que no potencia la depresión respiratoria causada por el alcohol, aunque se han reportado casos raros de abuso de este medicamento[57]. No potencia el abuso de otras sustancias ni altera los procesos cognitivos. Los efectos adversos más comunes son temblor, vómito y náusea, principalmente a dosis iniciales de 800 mg al día[35, 40].

Ácido valproico. Actúa incrementando la cantidad de GABA que se puede encontrar en el cerebro (aumenta la actividad de la enzima sintética de GABA: decarboxilasa del ácido glutámico e inhibe enzimas degradadoras del GABA: transaminasa y semialdehído deshidrogenasa succínica). Ha mostrado ser efectivo para el síndrome de abstinencia del alcohol; según algunos estudios, en pacientes tratados con 1.000 a 1.200 mg por cuatro a siete días, se obtuvieron menores tasas de convulsiones y síntomas menos graves[34, 41, 42]; sin embargo, estos estudios fueron abiertos y no mostraron las tasas de convulsiones, por lo que en

la actualidad, su uso rutinario aún no puede justificarse. Es necesario vigilar las posibles anomalías hepáticas y hematológicas que se asocian con el uso de este medicamento.

Gabapentin. No se han publicado estudios en los cuales se use para el manejo de los síntomas de abstinencia[35].

### **Agentes coadyuvantes**

Agentes betadrenérgicos. El propanolol y el atenolol pueden disminuir algunas manifestaciones, como la taquicardia, la hipertensión e incluso la ansiedad, pero si se usan como monoterapia, pueden aumentar la tasa de delirio. El propanolol puede enmascarar los síntomas tempranos de la abstinencia. La clonidina disminuye las manifestaciones autonómicas de la abstinencia, pero no tiene actividad anticonvulsiva[25, 40, 43, 46].

### **Antipsicóticos**

El haloperidol puede usarse para el tratamiento de las alucinaciones y la agitación que no responden a dosis adecuadas de benzodicepinas. Debido a que los antipsicóticos pueden aumentar el riesgo de convulsiones, deben usarse sólo en combinación con benzodicepinas. Reducen los signos y síntomas de la abstinencia, pero son menos efectivos que las benzodicepinas en la prevención del delirio y las convulsiones[25, 47].

Se debe recordar que, una vez tratados los síntomas de abstinencia, el paciente debe remitirse a un programa de desintoxicación y ayudar a prevenir una recaída. También constituye una ventana de ayuda al manejo de las comorbilidades médicas o psiquiátricas. Las enfermedades psiquiátricas más comúnmente relacionadas son los trastornos de ansiedad (36,9%) y los trastornos

afectivos (29,2%). La diferenciación de los trastornos psiquiátricos primarios de los secundarios es crítica, ya que se puede ofrecer un tratamiento farmacológico adicional para el manejo de los síntomas y promover la abstinencia. Se debe evaluar la percepción del paciente acerca de su problema y sensibilizarlo acerca del mismo. Otros comportamientos relacionados con el alcoholismo son la disfunción social, familiar o laboral, los problemas legales, la violencia, el homicidio, el abuso y maltrato infantil, y la infección con VIH, que se deben también evaluar y remitir para su manejo[25, 48, 54].

## Conclusiones

El síndrome de abstinencia de alcohol afecta a las personas con consumo crónico de alcohol que lo disminuyen o lo suspenden completamente. El alcohol potencia la inhibición de la actividad neuronal en múltiples áreas del cerebro a través del receptor GABA.

El glutamato, el principal neurotransmisor excitador, se ve afectado con el alcohol, que inhibe los receptores NMDA, lo cual puede ser el origen de las alucinaciones y convulsiones. También afecta otros receptores y neurotransmisores.

El consumo crónico de alcohol produce el efecto *kindling*, que hace que cada vez la sintomatología sea más grave.

Las benzodiazepinas son útiles en el manejo agudo del síndrome de abstinencia, pero, a largo plazo, no tienen uso por su potencial adictivo. Mejoran los síntomas noradrenérgicos y disminuyen el riesgo de convulsiones y de *delirium tremens*.

El fenobarbital debe usarse en pacientes hospitalizados y bajo supervisión. La fenitoína y el gabapentin no tienen utilidad en el manejo agudo de la abstinencia. La carbamazepina es el que más se ha usado. El ácido valproico puede disminuir los síntomas de la abstinencia.

Los fármacos betaadrenérgicos disminuyen las manifestaciones autonómicas de la abstinencia, pero no tienen actividad anticonvulsiva. Reducen los signos y síntomas de la abstinencia, pero son menos efectivos que las benzodiazepinas en la prevención del delirio y las convulsiones.

El manejo de la abstinencia debe ser el paso inicial de un tratamiento a largo plazo. Se debe recordar que, una vez tratados los síntomas de abstinencia, el paciente debe remitirse a un programa de desintoxicación y ayudar a prevenir una recaída.

## Bibliografía

1. Grant BF. *Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States*. J Stud Alcohol 1997; 58: 464-73.
2. Regier DA, Farmer ME, Rae OS, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse*. JAMA. 1990; 264: 2511-8.
3. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-IV.4th ed. Washington: APA 2001.
4. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA. *Ethanol and NMDA receptor*. Alcohol. 1990; 7: 22G-31.
5. Kenna GA, Mcgeary JE, Swift RM. *Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment*. Am J Health-Syst Pharm. 2004; 61: 2272-9.
6. Littleton JM. *Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal*. Alcohol Health & Research World 1998; 22: 13-24.
7. Lovinger DM. *Alcohol and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future*. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1997; 356: 267-82.
8. Samson HH, Harris RA. *Neurobiology of alcohol abuse*. Trends in Pharmacological Science 1992; 13: 206-11.

9. Littleton JM, Little HJ. *Current concepts of the neurobiology of ethanol dependence*. *Addiction* 1994; 89: 1397-412.
10. Howard C. *Kindling in alcohol withdrawal*. *Alcohol Health & Research World* 1998; 22: 25-33.
11. Ballenger JC, Post RM. *Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes*. *British Journal of Psychiatry* 1978; 133: 1-14.
12. Hillbom ME. Alcohol withdrawal seizures and binge versus chronic drinking. En: Porter RJ, Mattson RH, Cramer JA, Diamond I, (eds.), *Alcohol and Seizures: basic mechanisms and clinical concepts*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1990; 206-15.
13. Gilbert ME. Neurotoxics and limbic kindling. En: Isaacson RL, Jensen KF (eds.), *The vulnerable brain and environmental risks*. New York: Plenum Press, 1992; 173-92.
14. Basavarajappa BS, Hungund BL. *Neuro-modulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 287-99.
15. Thiele TE, Badia-Elder NE. *A role for neuropeptide Y in alcohol intake control: evidence from human and animal research*. *Physiol Behav* 2003; 79: 95-101.
16. Naassila M, Pierrefiche O, Ledent C, et al. *Decreased alcohol self-administration and increased alcohol sensitivity and withdrawal in CB1 receptor knockout mice*. *Neuropharmacology* 2004; 46: 243-53.
17. Wang L, Liu J, Harvey-White J, et al. *Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 1393-8.
18. Koob GF, Weiss F. *Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence*. *Recent Dev Alcohol* 1992; 10: 201-33.
19. Samson HH, Hodge CW. *The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement: studies using the techniques of microinjection and voltammetry*. *Alcohol. Suppl.* 1993; 2: 469-74.
20. Wise RA, Bozarth MA. *A psychomotor stimulant theory of addiction*. *Psychol Rev* 1987; 94: 469-92.
21. Valentin RJ, Aston-Jones GS. Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge. En: Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 373-85.
22. John S, Miller NS. Anxiety disorders and addiction. En: Miller NS (ed.), *The principles and practice of addictions in psychiatry*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997; 249-54.
23. Nutt O, Adinoff B, Linnoila M. *Benzodiazepines in the treatment of alcoholism in recent development in alcoholism*, 1989; 8: 283-313.
24. Victor M, Adams RO. *The effect of alcohol on the nervous system*. Research publications of the Association for Research on Nervous and Mental Disorders 1953; 32: 526-73.
25. Saitz R. *Introduction to alcohol withdrawal*. *Alcohol Health & Research World* 1998; 22: 5-12.
26. Victor M, Brausch C. *The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy*. *Epilepsia* 1967; 8: 1-20.
27. Kiefer F, Mann K. *New achievements and pharmacotherapeutic approaches in the treatment of alcohol dependence*. *European Journal of Pharmacology*. 2005; 526: 163-71.
28. Lejoyeux M, Solomon J, Adés J. Benzodiazepine treatment for alcohol dependent patients. *Alcohol & Alcoholism* 1998; 33: 563-75.
29. O'Onofrio G, Rathlev NK, Ufrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *NEJM* 1999; 340: 915-9.
30. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, et al. *A pilot randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal*. *Am J Addict* 1998; 7: 189-97.
31. Wiehl WO, Hayner G, Galloway G. *Height ash bury free clinics drug detoxification protocols*. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 57-9.
32. Ilyuchina VA, Nikitina LI. *Clinical physiological study of the therapeutic effects of phenytoin in acute alcohol withdrawal and the asthenic-autonomic syndrome in patients with chronic alcoholism*. *Alcohol* 1995; 12: 511-7.
33. Simon RP, Alldredge BK, Lowenstein OH. *Alcohol symposium proceedings*. *Epilepsia* 1988; 29: 492-97.
34. Malcom R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. *Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal*. *Am J Addict* 2001; 10: 16-23.
35. Kosten TR, O'Connor PG. *Management of drug and alcohol withdrawal*. *NEJM* 2003; 348: 1786-95.
36. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, BaUenger JC. *The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial*. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 349-55.
37. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. *Ambulant treatment of alcohol withdrawal*

- symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo.* Acta Psychiatr Scand. 1976; 53: 333-42.
38. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. *Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal.* Am J Psychiatry. 1989; 146: 617-21.
  39. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. *Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study.* Alcohol 1992; 27: 153-8.
  40. Smith DE, Wesson DR. Benzodiazepines and other sedative hypnotics. En: Galanter M, Kleber HO (eds.), *The American Psychiatric Press textbook of substance abuse treatment.* 2nd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1999; 239-50.
  41. Pages KP, Ries RK. *Use of anticonvulsants in benzodiazepine withdrawal.* Am J Addict. 1998; 7: 198-204.
  42. Reoux JP, Saxon AJ, Matte CA, Baer JS, Sloan KL. *Oivalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.* Alcohol Clin Exp Res. 2001; 25: 1324-9.
  43. Horwitz RI, Gottlieb LO, Kraus ML. *The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome: results of a randomized clinical trial.* Arch Intern Med. 1989; 149: 1089-93.
  44. Worner TM. *Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial.* Am J Drug Alcohol Abuse. 1994; 20: 115-24.
  45. Zilm OH, Jacob MS, MacLeod SM, SeUers EM, Ti TY. *Propranolol and chlordiazepoxide effects on cardiac arrhythmias during alcohol withdrawal.* Alcohol Clin Exp Res 1980; 4: 400-5.
  46. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH. *Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal?* Alcohol Clin Exp Res 1989; 13: 95-98.
  47. Palestine ML, Alatorre E. *Control of acute alcoholic withdrawal symptoms: a comparative study of haloperidol and chlordiazepoxide.* Curr Ther Res Clin Exp 1976; 20: 289-99.
  48. Saitz R, Mulvey KP, Samet JH. *The substance-abusing patient and primary care: linkage via the addiction treatment system? Substance Abuse.* 1997; 18: 187-95.
  49. Samet JH, Saitz R, Larson MJ. *A case for enhanced linkage of substance abusers to primary medical care.* Substance Abuse. 1996; 17: 181-92.
  50. O'Connor PG, Schottenfeld RS. *Patients with alcohol problems.* NEJM. 1998; 338: 592-602.
  51. Helzer JE, Pryzbeck TR. *The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment.* J Stud Alcohol 1988; 49: 219-24.
  52. Rivara FP, Koepsell TO, Jurkovich GJ, Gurney JG, Soderberg R. *The effects of alcohol abuse on readmission for trauma.* JAMA. 1993; 270: 1962-4.
  53. Cherpitel CJ. *Alcohol and casualties: a comparison of emergency room and coroner data.* 1994; 29: 211-8.
  54. Avins AL, Woods WJ, Lindan CP, Hudes ES, Clark W, Hulley SB. *HIV infection and risk behaviors among heterosexuals in alcohol treatment programs.* JAMA. 1994; 271: 515-8.
  55. Schuckit MA, Barunwald E. Alcohol and alcoholism. En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ *et al.* (eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2004; 387: 1036.
  56. Erwin WE, Williams OB, Speir WA. *Delirium tremens.* South Med J 1998; 91: 425-32.
  57. Stuppaeck CH, Whitworth AB, Fleischhacker WW. *Abuse potential of carbamazepine.* J New Ment Dis 1993; 181: 519-20.