

**USO DE DEXMEDETOMIDINA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE
SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHOLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Bogotá, D.C. Junio 2016

**USO DE DEXMEDETOMIDINA EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE
ABSTINENCIA ALCOHOLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

MIGUEL ANTONIO TOLOSA RODRÍGUEZ

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Toxicología clínica

Asesores temáticos

Dra. Pilar Julieta Acosta G.

Dr. Jaime Fernando La Rota

Asesor metodológico

Dra. Nelcy Rodríguez

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Faculta de Medicina

Bogotá, D.C 2016

Tabla de contenido

Lista de siglas	5
1. Resumen	6
2. Introducción	7
3. Planteamiento del problema	8
4. Marco teórico	9
4.1 Generalidades	9
4.2 Fisiopatología del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)	10
4.3 Factores de riesgo y síndromes clínicos asociados a SAA	11
4.3.1 Síndromes clínicos relacionados con SAA	14
4.4 Uso de DEX como tratamiento coadyuvante	14
5. Objetivos	16
5.1 Objetivo general	16
5.2 Objetivos específicos	16
6. Metodología	17
6.1 Tipos de publicación	17
6.2 Estrategia PICOT	17
6.3 Población y muestreo	18
6.4 Criterios de inclusión	18
6.4.1 Tipos de participantes	18
6.4.2 Tipos de intervención.	18
6.4.3 Tipos de resultados	18
6.5 Criterios de exclusión.	19
6.6 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios.	19
6.7 Diagrama del protocolo	20
6.8 Proceso de evaluación de artículos	20
7. Resultados	22
7.1 Búsqueda	22

7.1.1 Trabajos evaluados en texto completo.	22
7.1.1.1 Artículos no disponibles	22
7.1.1.2 Artículos excluidos	23
7.1.2 Artículos que no cumplen criterios de inclusión	27
7.2 Artículos para analizar	28
8. Análisis y discusión	41
8.1 Análisis y discusión de los artículos revisados	41
8.2 Limitaciones de la revisión sistemática.	50
8.3 Discusión de los resultados de los estudios.	52
8.3.1 Dificultades para el desarrollo de un meta-análisis	53
9. Conclusiones y recomendaciones	54
9.1 Recomendaciones.	55
10. Bibliografía	56

Lista de siglas

AST	Aspartato aminotransferasa sérica
BZD	Benzodiacepinas
CAM-ICU	Confusion Assesment Method for the ICU
CIWA	Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol
CIWA-Ar	Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol, revised
DAUA	Desordenes asociados al uso del alcohol
DEX	Dexmedetomidina
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5° edición
DTs	Delirium tremens
GABA	Ácido γ-hidroxibutírico
HTA	Hipertensión arterial
ICU	Intensive Care Unit
IOT	Intubación orotraqueal
NMDA	N-metil-D-aspartato
RASS	Richmond Agitation Sedation Score
SAA	Síndrome de abstinencia alcohólica
UCI	Unidad de cuidados intensivos
FCN	Factor de crecimiento nervioso
FCNC	Factor de crecimiento neurotrófico derivado de cerebro
FCNCG	Factor de crecimiento neurotrófico derivado de célula glía
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting

1. Resumen

El objetivo de este estudio es establecer si la dexmedetomidina (DEX) es segura y efectiva para el manejo coadyuvante de síndrome de abstinencia a alcohol (SAA) a través de la búsqueda de evidencia científica.

Metodología: se realiza una revisión sistemática de literatura publicada y no publicada desde enero de 1989 hasta febrero 2016 en PubMed, Embase, Scopus, Bireme, Cochrane library y en otras bases de datos y portales. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohorte, y estudios de casos y controles; que incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de SAA y donde se usó DEX como terapia coadyuvante.

Resultados: 7 estudios, 477 pacientes, se incluyeron en el análisis final. Se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados, tres estudios de casos y controles y dos estudios de cohorte retrospectivo. Solo uno de los estudios fue doble ciego y utilizó placebo como comparador.

Análisis y conclusiones: en los estudios experimentales se determinan que el uso de DEX como terapia coadyuvante en el manejo de SAA tiene significancia clínica y estadística para disminuir dosis de BZD en las primeras 24 horas de tratamiento; pero no demostraron tener otros beneficios clínicos. En los estudios no aleatorizados existe consenso que relaciona el uso de DEX con menores dosis de BZD de forma temprana.

Recomendaciones: no se recomienda el uso de DEX en SAA de forma rutinaria. Se recomienda usar DEX solo en casos en el que exista evidencia fallo terapéutico a BZD.

2. Introducción

El abuso y la dependencia al alcohol en un problema importante de salud pública en todo el mundo⁽¹⁾ y el síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) es una de las complicaciones que más causa morbilidad y mortalidad en el paciente con diagnóstico de alcoholismo⁽²⁾. Es una enfermedad donde la historia clínica y el examen físico es el pilar para su abordaje⁽²⁾ y cuyo tratamiento requiere la presencia de personal entrenado y de un equipo multidisciplinario⁽³⁾.

Dentro del manejo de SAA, las benzodiacepinas (BZD) constituyen la piedra angular del tratamiento debido a que han mostrado tanto efecto protector y terapéutico para el manejo de la enfermedad y de sus complicaciones tales como las convulsiones⁽⁴⁾; sin embargo no hay trabajos que definan de forma concluyente la efectividad y seguridad de las mismas en el manejo del SAA^(4, 5) a pesar de que existen dos revisiones sistemáticas publicadas por la Colaboración Cochrane (organización sin ánimo de lucro que reúne a investigadores de ciencias de la salud en más de 90 países con el fin de desarrollar revisiones sistemáticas del más alto nivel científico al implementar métodos epidemiológicos y estadísticos con los mayores estándares de calidad) que evalúan la efectividad y seguridad de BZD en el tratamiento de SAA^(5, 6).

Por otra parte, hay reportes de caso en donde el uso de BZD a altas dosis produce sedación prolongada y necesidad de ventilación mecánica invasiva por mayor tiempo en pacientes con SAA⁽⁷⁾.

Otros medicamentos utilizados en SAA son anticonvulsivantes, anestésicos y alfa 2 agonistas⁽¹⁾. Dentro de los alfa 2 agonistas, (DEX) y clonidina han mostrado diferentes efectos terapéuticos tales como sedación y actividad simpaticolítica (lo que clínicamente se expresa en disminución de presión arterial, bradicardia, somnolencia, fatiga, xerostomía, hiperglucemia y analgesia)^(1, 8, 9) y por lo anterior se ha utilizado como tratamiento adyuvante en el SAA^(1, 8, 9). La literatura sugiere que el uso de DEX favorece un mejor control del SAA al disminuir los requerimientos de BZD y mejora el perfil hemodinámico en este tipo de pacientes⁽¹⁰⁾, sin embargo hay ensayos clínicos que plantean que, por el contrario, los pacientes con SAA que recibieron DEX no presentaron diferencias significativas en la necesidad de BZD al compararse con el placebo en los primeros 7 días de tratamiento⁽¹¹⁾. Las ventajas adicionales de DEX son su rápido inicio y relativamente corta vida media, así como su perfil de efectos secundarios favorable. Estas características hacen que la DEX sea ideal para el tratamiento coadyuvante del estado hiperadrenérgico durante SAA.

3. Planteamiento del problema

Los desórdenes asociados al uso del alcohol (DAUA) representan un factor de riesgo muy importante en pérdidas de año de vida secundario a muerte prematura por lesión o enfermedad; y causa discapacidad frecuentemente en personas económicamente activas^(12, 13). Solo en Estados Unidos se estima que existen 8 millones de personas que son dependientes al alcohol⁽¹⁾ y que el 11% de personas entre los 50-64 años presentan síntomas de abuso o dependencia al mismo⁽¹⁴⁾. En Colombia se considera que 2.6 millones de personas con edades comprendidas entre 12 y 65 años presentan un consumo perjudicial o riesgoso de alcohol y que aproximadamente 276.397 presentan síntomas de dependencia al mismo⁽¹⁵⁾

Entre un 10-33% de los pacientes que se encuentran hospitalizados en Unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen DAUA y se encuentran en riesgo de desarrollar SAA. Además los pacientes con DAUA tienen mayor necesidad de ventilación mecánica y cuando desarrollan SAA tienen mayor riesgo de intubación mecánica prolongada⁽¹⁶⁾.

Las BZD son los medicamentos de primera elección para el manejo de SAA, sin embargo presentan algunos inconvenientes. Los pacientes con tolerancia significativa al alcohol pueden realizar tolerancia cruzada a BZD y por tal motivo algunos de estos pacientes requieren dosis muy grandes de BZD con riesgo de sobre-sedación, insuficiencia respiratoria y mayor delirium⁽¹⁷⁾. Además dada la actividad simpaticomimética desarrollada en SAA, en algunos casos las BZD no son suficientes como monoterapia⁽¹⁸⁾.

4. Marco teórico

4.1 Generalidades

El consumo de alcohol ha hecho parte de la historia de la humanidad desde la edad de piedra ya que, por ejemplo, existen registros de hace 9000 años de bebidas realizadas a partir de la fermentación de la miel con un contenido de alcohol de 10% en China⁽¹⁾. Es un fenómeno que está estrechamente relacionado con múltiples culturas, desde la época greco-romana con la representación del dios Dionisio (Baco) como guardián del vino⁽¹⁾ hasta la época prehispánica en América con la chicha, producto realizado a partir de la fermentación del maíz⁽¹⁹⁾

A pesar de lo anterior, el alcoholismo fue declarado como enfermedad hasta el año 1956 por la *American Medical Association (AMA)* ⁽¹⁾. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition o DSM-V), clasifica y define desórdenes asociados al uso del alcohol (DAUA) y síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) de la siguiente manera⁽²⁰⁾:

- Desorden asociado al uso del alcohol (DAUA)⁽²⁰⁾: presencia de un patrón problemático en el consumo de alcohol que conlleva a daño significativo y que se manifiesta por al menos dos de las siguientes características dentro de un periodo de 12 meses.
 1. Consumo frecuente de alcohol en grandes cantidades o durante un periodo más largo de lo esperado.
 2. Existe deseo persistente o esfuerzos infructuosos en interrumpir o controlar el consumo de alcohol.
 3. Uso de gran parte del tiempo en el desarrollo de actividades necesarias para obtener alcohol, usar alcohol, o recuperarse de sus efectos
 4. Deseo o ansiedad intensa de consumir alcohol (craving).
 5. Uso recurrente de alcohol que lleva a no cumplir con obligaciones importantes en el trabajo, estudio u hogar.
 6. Persistencia de uso continuo de alcohol a pesar de saber que presenta problemas físicos o psicológicos recurrentes los cuales han sido causados o exacerbados por el mismo
 7. Abandono o reducción de actividades sociales, ocupacionales o recreacionales secundario al uso de alcohol
 8. Uso recurrente de alcohol en situaciones en donde existe riesgo físico
 9. Persistencia de uso continuo de alcohol a pesar de saber que presenta problemas físicos o psicológicos recurrentes lo cuales han sido causados o exacerbados por el mismo.
 10. Tolerancia, definido por lo siguiente
 - Necesidad de aumentar la cantidad de consumo de alcohol para lograr intoxicación o el efecto deseado
 - Disminución marcada del efecto del alcohol con el uso continuo de cantidades iguales
 11. Abstinencia manifestada por lo siguiente

- Características del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)
 - Uso de alcohol (o sustancias con estrecha relación, como las BZD) para evitar o aliviar síntomas de abstinencia.
- Síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)⁽²⁰⁾:
1. Cese o reducción de uso de alcohol después de haber sido usado de forma pesada y prolongada
 2. Dos o más de los siguientes hallazgos, desarrollados entre varias horas o pocos días después del cese o reducción del uso de alcohol de la forma expresada en el punto anterior
 - Hiperactividad autonómica
 - Tremor en mano aumentado
 - Insomnio
 - Náuseas y vomito
 - Ilusiones o alucinaciones visuales, auditivas o táctiles transitorias
 - Agitación psicomotora
 - Ansiedad
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas
 3. Los signos y síntomas del criterio 2 causan enfermedad clínicamente significativa o alteración en el desempeño ocupacional, social o en otra importante área del funcionamiento
 4. Los signos y síntomas no se atribuyen a otra condición médica y no se explican mejor por la presencia de un desorden mental, incluyendo intoxicación y síndrome de abstinencia por otra sustancia

4.2 Fisiopatología del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)

En el cuerpo humano existe un balance entre grupos de neurotransmisores excitatorios como inhibitorios y el alcohol lo altera tanto de forma aguda como crónica. Existen varias vías involucradas en el SAA. Las acciones principales del etanol se dan por aumento de los efectos inhibitorios de los receptores ácido γ -hidroxibutírico GABA y del bloqueo de la acción excitatoria de los receptores de glutamato tipo *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA)⁽²¹⁾

El alcohol estimula de forma persistente el complejo inhibitorio formado por el receptor iónico-trópico GABA y el canal de cloro⁽²⁾. Este canal, al estimularse, permite la entrada de cloro a la neurona en la porción postsináptica y esto enlentece la transmisión neuronal por hiperpolarización celular⁽²²⁾. El alcohol aumenta el número de sitios de receptor GABA de baja afinidad⁽²¹⁾. Sin embargo durante el consumo crónico, se produce una disminución compensatoria del receptor GABA_A y menor respuesta a los estímulos de GABA⁽²²⁾. En modelos animales se ha evidenciado que después de la administración de alcohol, ocurren cambios en plasticidad de minutos a horas en subunidades $\alpha 4/\delta$ del receptor GABA_A, los cuales son transitorios, seguidas de una regulación a la baja de forma más lenta de corrientes sinápticas inhibitoria tipo BZD-sensibles en subunidades $\alpha 4/\gamma 2$ ⁽²³⁾.

Los receptores de glutamato tipo NMDA se suprimen con la administración aguda de etanol y de esto depende en gran parte los síntomas de sedación, amnesia y ansiolíticos que se manifiestan durante la embriaguez de origen alcohólico⁽¹⁾. Se ha descrito que el etanol se une al sitio en donde se une la glicina al receptor y así altera la actividad del mismo⁽²⁾. Sin embargo, el consumo crónico de alcohol induce regulación al alza de estos receptores. Estos cambios se relacionan con la presencia de hipertensión arterial (HTA) y

taquicardia; y favorecen el estado de excitación que conlleva a convulsiones, delirium tremens y muerte celular por excitotoxicidad ^(1, 2).

Durante el SAA se evidencia un estado simpaticomimético dado por diaforesis taquicardia e HTA, lo cual está relacionado con una menor actividad inhibitoria de receptores tipo α_2 en la neurona presináptica ⁽¹⁾. Por lo anterior se han desarrollado estudios preclínicos y clínicos con medicamentos agonistas α_2 como clonidina y DEX los cuales han mostrado control en taquicardia y en hipertensión, pero no así en control de convulsiones ni de estado de delirium ⁽¹⁾.

Existen otras vías afectadas durante el SAA. El alcohol estimula la liberación de opioides endógenos, lo cual juega un papel adicional en el desarrollo de tolerancia y abstinencia. Por otra parte la interacción que existe entre el sistema dopaminérgico y el sistema NMDA se ve alterada durante el SAA, ya que se ha visto disminución en receptores de dopamina tipo D2 lo cual se relaciona con los síntomas de depresión que se manifiestan durante SAA ⁽¹⁾.

Otros parámetros que en modelos animales se han asociado a SAA han sido cambios en concentraciones de mediadores como adrenalina, factor de crecimiento nervioso (FCN) factor de crecimiento neurotrófico derivado de cerebro (FCNC) y factor de crecimiento neurotrófico derivado de célula glía (FCNCG). Partiendo de estos hallazgos, en el año 2015 Reynolds, Mueller, y MacLaren publicaron un ensayo clínico en donde comparaban el comportamiento de estos mismos marcadores en pacientes con SAA que recibían terapia convencional con BZD frente a aquellos que recibían BZD y DEX ⁽²⁴⁾. A pesar de que hubo diferencias significativas entre dosis de BZD requeridas entre los grupos, el uso DEX solo alteró significativamente a FCNC y a FCNCG ⁽²⁴⁾, lo cual hace sospechar que aún hay condiciones fisiopatológicas del SAA por establecer.

4.3 Factores de riesgo y síndromes clínicos asociados a SAA

Aunque existen algunos factores que se han asociado con la presencia de SAA, estos no han sido plenamente determinados. Sin embargo, los predictores más importantes de desarrollo e intensidad de SAA es tener episodios previos y antecedentes familiares ^(2, 25). Se han descrito casos en que el SAA inicio a los 20 años de edad, sin embargo es poco común en personas muy jóvenes, ya que es un síndrome que se desarrolla después de varios años de consumo crónico de alcohol, siendo más frecuente en hombres de mediana edad, (45 años, aproximadamente) ⁽¹⁾. Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de complicaciones y de muerte durante SAA ^(1, 25). La tabla 1 enumera los factores de riesgo relacionados con un curso severo de SAA.

Por otra parte, la severidad de SAA se puede estratificar según el cuadro clínico del paciente y el tiempo de interrupción o disminución de consumo de alcohol, lo anterior se representa en la tabla 2

Una herramienta muy usada para evaluar la severidad y progresión de SAA es la escala de Evaluación de la Abstinencia del Instituto Clínico para alcohol (Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol -CIWA-Ar) ⁽²⁶⁾. Consta de un sistema de una puntuación con 10 categorías clínicas a evaluar ⁽²⁶⁾. Usualmente con un puntaje menor a 10 (estadio 1 de SAA) se considera como SAA leve y puede ser manejado sin medicación

adicional y un puntaje mayor a 20 como SAA severo ⁽²⁷⁾. Esta escala también se ha usado para realizar análisis comparativos de ensayos clínicos relacionados con SAA.

Requiere comunicación y colaboración del paciente y por lo tanto en algunos pacientes (por ejemplo: aquellos que se encuentren con delirium, convulsionando, en sedación profunda o con comorbilidades que impidan aplicar el test) no se puede aplicar. Por lo tanto, se han utilizado otras herramientas como la escala de sedación y agitación Richmond (RASS, de sus siglas en ingles Richmond Agitation Sedation Scale)^(28, 29), aunque no aún no está validada para pacientes con SAA

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con curso severo de SAA

1. Episodios previos de SAA, incluyendo convulsiones o delirium
2. Severidad grado 2 o mayor (CIWA-Ar Score >10)
3. Edad avanzada
4. Comorbilidades agudas o crónicas, incluyendo enfermedad hepática alcohólica, co-intoxicaciones, trauma, sepsis, infecciones
5. Niveles de alcohol detectables en el momento de admisión
6. Necesidad de uso de alcohol al despertarse en las mañanas, o consumo diario de alcohol en grandes cantidades.
7. Función hepática anormal (aspartato aminotransferasa sérica (AST) > 80 U/L)
8. Uso previo de BZD
9. Sexo masculino

CIWA-Ar: Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol, revised

Tomado de: Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. Crit Care Clin. 2012 Oct;28(4):549-85

Tabla 2. Estratificación de SAA

Estadio	Inicio	Signos y síntomas
1	8 horas después del cese o disminución de consumo de alcohol	Leve temblor, nerviosismo, náusea; con o sin temblor, taquicardia, hipertensión
2	Aproximadamente 24 H, se puede extender hasta 8 días	Temblor marcado, diaforesis, hiperactividad, insomnio. Lúcido, pero pueden tener pesadillas o ilusiones. Pueden generarse alucinaciones (visuales, táctiles o auditivas)
3	12-48 h	Similar al estadio 2 además de convulsiones tónico clónicas, un tercio progresa a estado 4
4	Usualmente 3-5 días, se puede retrasar hasta 12 días	Delirium tremens, típicamente con agitación continua, hiperactividad, confusión global; a menudo con anomalías cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, entre otras.

Tomado de: Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. Crit Care Clin. 2012 Oct;28(4):549-85

Tabla 3 Evaluación del Síndrome de Abstinencia Alcohólica - Escala CIWA-Ar	
Náuseas y vómitos 0: Sin náuseas ni vómitos 1: Náuseas leves sin vómitos 2 3 4: Náuseas intermitentes con esfuerzos secos 5 6 7: Náuseas constantes y vómitos	Alteraciones táctiles 0: Ninguna 1: Muy leve sensación (punzante, ardiente, cosquilleo,) 2: Idem suave 3: Idem moderado 4: Alucinaciones moderadas 5: Alucinaciones severas 6: Alucinaciones extremas 7: Alucinaciones continuas
Temblor 0: Sin temblor 1: No visible, puede sentirse en los dedos 2 3 4: Moderado con los brazos extendidos 5 6 7: Severo, incluso con los brazos no extendidos	Alteraciones auditivas 0: Ninguna 1: Muy leves sonidos secos o capaces de asustar 2: Idem leves 3: Idem moderados 4: Alucinaciones moderadas 5: Alucinaciones severas 6: Alucinaciones extremas 7: Alucinaciones continuas
Sudor 0: No visible 1: Palmas húmedas 2 3 4: Sudor en la frente 5 6 7: Empapado	Alteraciones visuales 0: Ninguna 1: Muy leves 2: Leves 3: Moderadas 4: Alucinaciones moderadas 5: Alucinaciones severas 6: Alucinaciones extremas 7: Alucinaciones continuas
Ansiedad 0: No ansioso 1: Ligeramente 2 3 4: Moderado 5 6 7: Ataque agudo de pánico	Cefalea 0: No presente 1: Muy leve 2: Leve 3: Moderada 4: Moderadamente severa 5: Severa 6: Muy severa 7: Extremadamente severa

Agitación 0: Actividad normal 1: Algo hiperactivo 2 3 4: Moderadamente inquieto 5 6 7: Cambio continuo de postura	Orientación y funciones superiores 0: Orientado y puede sumar 1: No puede sumar, indeciso en la fecha 2: Desorientado temporalmente (<2 días calendario) 3: Mayor desorientación temporal (>2 días) 4: Desorientación espacial y/o en persona
Tomado de: Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. 1989;84(11):1353-7 ⁽²⁶⁾	

4.3.1 Síndromes clínicos relacionados con SAA

- Alucinaciones alcohólicas: Se estima que el 25% de los pacientes con SAA desarrollan alucinaciones las cuales usualmente son de tipo auditivo y persecutorio. A su vez pueden desarrollar alucinaciones persistentes tanto visuales como táctiles, tales como formicación (sensación de hormigas caminando por la piel)⁽²⁾.

- Convulsiones asociadas a SAA: algunos estudios han reportado que las convulsiones asociadas a SAA ocurren en un rango de 6-15% y se ha asociado más en hombres con historia de consumos de grandes cantidades de alcohol durante varios años⁽²⁵⁾. Por otra parte solo el 3% de los pacientes que hacen convulsiones desarrollan estatus epiléptico⁽²⁾. Pueden ocurrir en ausencia de otros signos o síntomas y se caracterizan por ser tónico-clínica generalizada de breve duración con un corto periodo post-ictal⁽²⁾.

4.4 Uso de DEX como tratamiento coadyuvante

Los receptores alfa 2 están mediados a través de proteína G de tipo inhibitorio, y al activarse inhiben la enzima adenilato ciclasa (lo cual reduce los niveles de AMPc), estimulan canales de potasio rectificadores de entrada (lo cual produce hiperpolarización de la membrana) e inhibe canales de calcio neuronales^(30, 31). Los receptores se encuentran en neuronas presinápticas y postsinápticas. Los receptores alfa 2 presinápticos actúan como autoreceptores al desencadenar la inhibición de la transmisión sináptica por retroalimentación en el cerebro, tronco cerebral, médula espinal y sistema nervioso periférico ^(30, 31).

El uso de medicamentos con acción agonista de receptor alfa 2 genera efectos simpatolíticos lo que clínicamente se expresa en disminución de presión arterial, bradicardia, somnolencia, sedación, fatiga, xerostomía, hiperglucemia y analgesia ^(30, 32). Clonidina es el medicamento alfa 2 agonistas más antiguo dentro de los actualmente disponibles, fue desarrollado en la década de 1960 y tiene aprobación por la agencia estadounidense de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, de sus siglas en inglés de Food and Drug Administration) para el manejo de HTA ⁽³³⁾. Dado la presencia de síntomas adrenérgicos durante el SAA, desde la década de los 70 se ha venido utilizando

en el manejo de SAA, principalmente para el tratamiento de las manifestaciones autonómicas asociada al síndrome^(33, 34).

La DEX fue diseñada a partir de la clonidina para maximizar el efecto alfa 2, siendo ocho veces más potente que su antecesora ⁽³⁴⁾. A través de acciones sobre los receptores alfa 2, dexmedetomidina produce sedación, analgesia, inhibición del sistema nervioso simpático, y aumento del tono vagal cardíaco ^(17, 35, 36). Tiene la capacidad de producir sedación despertable sin depresión respiratoria ^(17, 37)

Las ventajas adicionales de DEX son su rápido inicio y relativamente corta vida media, así como su perfil de efectos secundarios favorable ^(34, 37, 38). Su mecanismo de acción no se relaciona con prevención ni tratamiento de convulsiones y por lo tanto no se recomienda usarlo como monoterapia en pacientes con SAA, aunque hay series de casos en donde los pacientes no tenían antecedentes o riesgo de convulsiones y en ese escenario fue utilizado como monoterapia^(27, 39-41).

Estas características hacen que la DEX sea ideal para el tratamiento coadyuvante del estado hiperadrenérgico durante SAA⁽¹⁷⁾. La DEX tiene una vida media de 2 horas con una farmacocinética lineal y los efectos adversos más comunes son bradicardia e hipotensión ⁽³⁴⁾.

Con respecto a bradicardia se ha descrito que se puede presentar en 5% a 14% de los pacientes (con casos reportados en pacientes jóvenes) y se ha establecido una incidencia de hipotensión de 25% a 54%⁽⁴²⁾. Otros efectos adversos serios descritos son fibrilación auricular (4%), edema pulmonar (1%), bloqueo auricular y taquicardia sinusal (2%-5%)⁽⁴²⁾.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Establecer si la DEX es segura y efectiva para el manejo coadyuvante de síndrome de abstinencia alcohólica a través de la búsqueda de evidencia científica.

5.2 Objetivos específicos

- Establecer grado de evidencia actual en el uso de DEX como tratamiento coadyuvante en SAA y su efectividad en el manejo de síndrome de abstinencia vs tratamiento convencional actual o placebo
- Identificar cuáles de las alteraciones producidas durante el síndrome de abstinencia alcohólica tienen respuesta o no al tratamiento coadyuvante con DEX
- Determinar cómo se expresan clínicamente los efectos de la DEX al usarla como manejo coadyuvante de SAA y sus efectos adversos.
- Determinar si el uso de DEX como tratamiento coadyuvante de SAA disminuye mortalidad o días de estancia hospitalaria en pacientes con SAA

6. Metodología

6.1 Tipos de publicación

Se realiza una revisión sistemática de la literatura desde enero de 1989 hasta febrero 2016 para identificar y evaluar la eficacia y seguridad de DEX como tratamiento coadyuvante en SAA. No se limita información a idiomas específicos. Las palabras clave son DEX y términos relacionados con DAUA y SAA. En la búsqueda también se incluyen tesis de grado para especialización, maestría o doctorado. Las publicaciones de interés para esta revisión sistemática son ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios observacionales descriptivos como reporte de casos o series de casos. Se evaluarán estudios publicados y no publicados.

Tres investigadores revisan de forma independiente todos los títulos y resúmenes y en consenso deciden los artículos a evaluar según los criterios de inclusión y de exclusión. Posteriormente se hace una revisión completa de los artículos seleccionados y se clasifican según el grado de evidencia que aportan.

Se diseña una tabla de evidencia en donde uno de los revisores principales consigna los datos aportados por cada estudio. Luego de obtener los datos de todos los estudios se realiza el análisis determinando supuesto de homogeneidad con el fin de evaluar si los estudios son muy diferentes y si en el resultado podemos encontrar o no una heterogeneidad alta entre los estudios.

6.2 Estrategia PICOT

Se utiliza la estrategia PICOT como herramienta para tener una mejor aproximación y síntesis de la pregunta de investigación⁽⁴³⁾.

- Población: pacientes con SAA mayores de 18 años que hayan requerido manejo intrahospitalario
- Intervención: uso de DMX como terapia coadyuvante para el tratamiento de pacientes con SAA
- Comparador: pacientes que recibieron tratamiento convencional para manejo de SAA, pero no se les administró DEX
- Resultados: Cambios en estancia hospitalaria, estancia en UCI, control de síntomas de abstinencia y disminución en necesidad de uso de otros medicamentos.
- Tipos de estudio: estudios publicados y no publicados que incluyen ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles.

6.3 Población y muestreo

En este estudio la definición de muestra no se cumple debido a que se quiere encontrar todos los estudios que cumplan con criterios de inclusión y por lo tanto la unidad de observación son los estudios.

6.4 Criterios de inclusión

6.4.1 Tipos de participantes

En esta revisión se va a considerar estudios que incluyan pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de SAA según los criterios de la Asociación americana de Psiquiatría y la Asociación americana de toxicología. Se evaluarán tanto a los pacientes que hayan ingresado con diagnóstico de SAA como aquellos que hayan ingresado por otra causa y que durante estancia hospitalaria hayan desarrollado SAA.

6.4.2 Tipos de intervención.

Se consideran estudios que utilicen DEX como terapia coadyuvante para el manejo de SAA. Dado que hasta el momento el uso de BZD es la piedra angular del tratamiento de SAA, se incluirán aquellos estudios en donde este tipo de medicamentos se hayan utilizado para el tratamiento de SAA

6.4.3 Tipos de resultados

Se evaluará la efectividad y seguridad de DEX como terapia adyuvante para el manejo de SAA.

Para efectividad se evalúa control de síndrome de abstinencia por medio escala CIWA-Ar, escala Ramsey, escala de agitación y sedación Richmond (RASS de sus siglas en ingles de "Richmond Agitation-Sedation Scale") y por el Método para la Evaluación de la Confusión en la Unidad de Cuidados Intensivos para el diagnóstico de Delirium (CAM-ICU de sus siglas en ingles de Confusion assessment method for diagnosing delirium in ICU patients). Sin embargo la única herramienta validada para determinar gravedad de SAA y titular manejo clínico con BZD es la escala CIWA-Ar ⁽¹⁾.

Al ser las BZD el principal medicamento para el manejo de SAA, se determina si el uso coadyuvante de DEX produce cambios en dosis acumuladas de BZD a corto y largo plazo. También se evalúa los siguientes desenlaces: mortalidad, tiempo de hospitalización en sala general, tiempo de hospitalización en cuidados intensivos, dosis usada de BZD y tiempo de uso, presencia de convulsiones, presencia de delirium, presencia de agitación psicomotora, presencia de delirium tremens y presencia de encefalopatía tipo Wernike- Korsakov

Para evaluar seguridad se identifica presencia de eventos adversos posibles o probablemente relacionados al uso coadyuvante de DEX como lo son: fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipertensión, náuseas, xerostomía, cefalea, astenia, síntomas respiratorios

6.5 Criterios de exclusión.

Se considera no incluir los artículos en donde los pacientes presenten:

- Contraindicación para el uso de BZD y medicamentos alfa 2 agonistas
- Manejo médico sin uso de BZD a pesar de tener diagnóstico de SAA y requerir hospitalización por el mismo síndrome
- Uso concomitante y en mismo intervalo de tiempo de clonidina y DEX.
- Cuadro neurológico explicado por causas diferentes a SAA.
- Uso de DEX como monoterapia para el manejo de SAA.

6.6 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios.

Se diseña una estrategia que permite hacer una adecuada búsqueda de artículos publicados y no publicados. En cada una de las bases de datos utilizadas se sigue la misma estrategia de búsqueda. Se utiliza combinación de vocabulario y de términos de texto libre utilizando las siguientes palabras clave y combinaciones en inglés y en español:

- Alcohol, trastornos inducidos por alcohol, abstinencia alcohólica, síndrome de abstinencia a alcohol, alcoholismo y DEX.

La búsqueda se realizó en tres etapas. La primera etapa consiste en limitar la búsqueda al periodo comprendido entre 01 de enero 1989 y 29 de febrero de 2016. Se escoge el año de 1989 como fecha más antigua de búsqueda debido a que en ese año ya había publicaciones que hablaban sobre los mecanismos en los que participaba la DEX para lograr control hemodinámico ⁽⁴⁴⁾. No se limita búsqueda por idiomas y no se limita búsqueda a humanos debido a que la bibliografía de las revisiones de tema que incluían tanto humanos como animales fue utilizada para búsqueda de literatura gris.

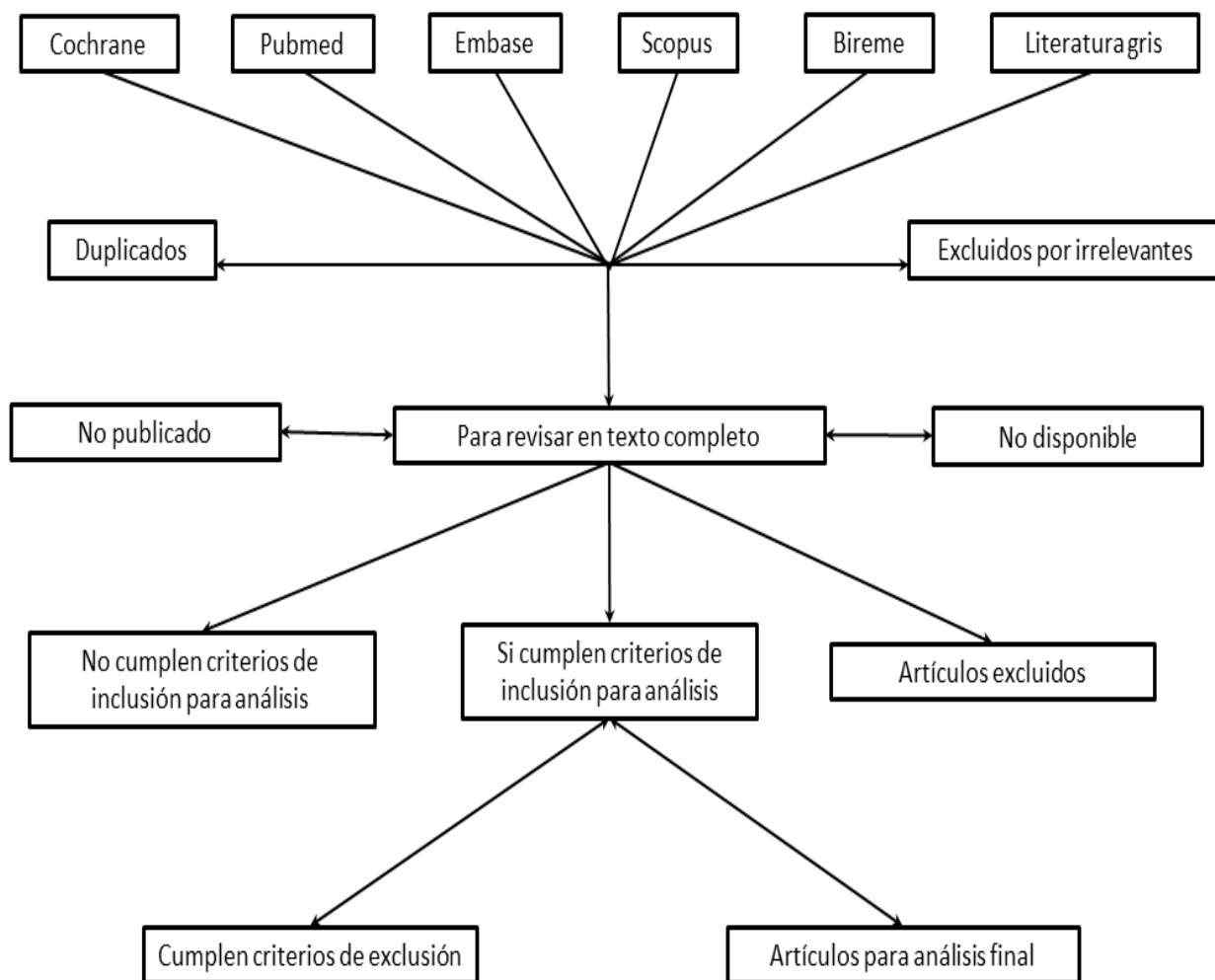
La segunda etapa es aplicar los límites establecidos en las bases de datos primarias seleccionadas y realizar la búsqueda de artículos publicados utilizando las palabras claves al combinarlas con los operadores de búsqueda AND y OR. Las bases de datos primarias y portales consultados fueron: PubMed, Embase, Scopus, Bireme y Cochrane library (disponible a través de Wiley Online Library)

La tercera etapa es realizar búsqueda de literatura gris utilizando las mismas palabras claves en repositorios de universidades colombianas y extranjeras y en los portales ProQuest Dissertations & Theses A&I, Cybertesis, Openaire, ClinicalTrials.gov, Consolidated Standards of Reporting (Consort) y Research Gate.

Todos los artículos identificados en la búsqueda son evaluados según la información suministrada en título y en el resumen. De los artículos seleccionados se procede a lectura completa del artículo para su posterior análisis. Todos los datos bibliográficos de los artículos identificados se guardaron en el gestor bibliográfico EndNote, plataforma que está disponible para los estudiantes de la Universidad del Rosario

En el análisis de los estudios se incluye la evaluación de sesgos siguiendo los lineamientos de *El Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)* y se realiza un análisis de sesgos en los estudios aleatorizados y no aleatorizados⁽⁴⁵⁾. En caso de encontrar ensayos clínicos con diseños metodológicos homogéneos se procede a realizar análisis estadístico del conjunto de resultados. En caso de realizar meta-análisis no se incluirán estudios observacionales analíticos.

6.7 Diagrama del protocolo



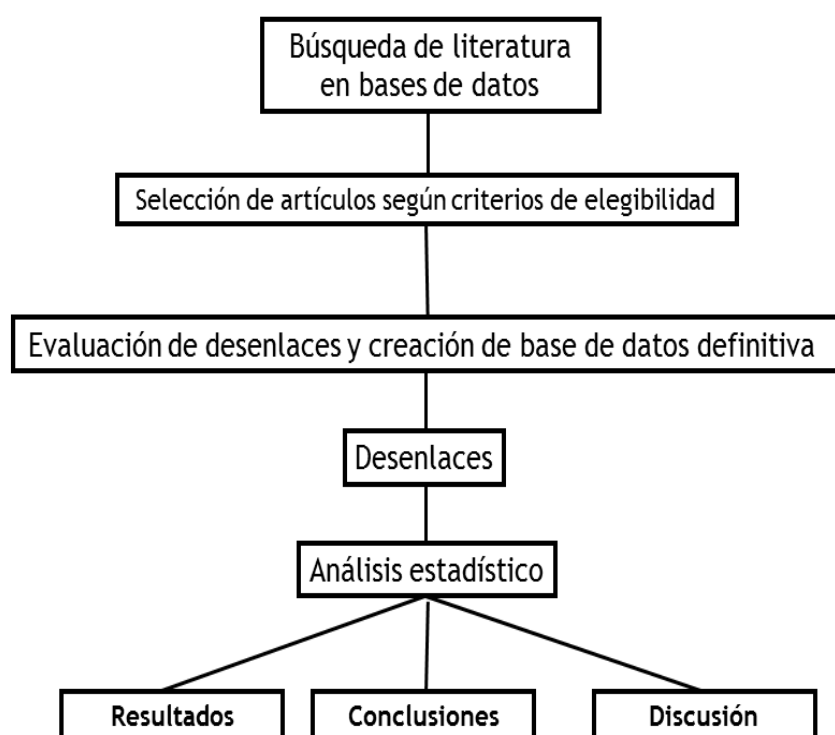
6.8 Proceso de evaluación de artículos

Los escritos seleccionados para revisar en texto completo son evaluados por dos de los autores de la revisión sistemática de forma independiente. En caso de desacuerdo se resuelve a través del consenso entre los investigadores o con la opinión del tercer investigador. En los artículos escogidos para evaluación final se determina tipo de estudio, objetivos, desenlaces, criterios de inclusión y exclusión, adecuada distribución de sujetos en los grupos de análisis correspondientes, análisis estadístico realizado, número de sujetos participantes, aleatorización, intervenciones realizadas, concordancia de resultados con objetivos del estudio, posibles sesgos y limitaciones.

5.9 Proceso de recolección y síntesis de datos.

Los datos que son extraídos de los documentos seleccionados son: sitio web en donde se referencia el documento tipo de estudio, objetivos, desenlaces, criterios de inclusión y exclusión, adecuada distribución de sujetos en los grupos de análisis correspondientes, análisis estadístico realizado, número de sujetos participantes, aleatorización, intervenciones realizadas, concordancia de resultados con objetivos del estudio, posibles sesgos y limitaciones.

5.10 Diagrama de proceso de recolección y síntesis de datos



7. Resultados

7.1 Búsqueda

En la primera etapa se realizó la búsqueda en las bases de datos y portales Pubmed, Embase, Scopus, Bireme y Cochrane, obteniéndose un total de 642 registros. Posteriormente se realizó búsqueda de literatura gris encontrando 178 registros (figura 1).

Se procedió a la búsqueda de artículos duplicados encontrando 276 registros de artículos que se repetían hasta en 4 oportunidades. Posteriormente se procedió a realizar lectura de título y de resumen de los 544 artículos restantes para identificar los documentos que debían ser evaluados en texto completo (figura 1). Durante la búsqueda inicial se descartaron de forma inicial 503 artículos. Las 45 publicaciones restantes pasaron a una etapa de lectura completa con el fin de identificar artículos a excluir y cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión. Los criterios para excluir publicaciones fueron estudios realizados en animales o tejidos, publicaciones no relacionadas con estrategia PICOT o con SAA, estudios de DEX en el manejo perioperatorio, entre otros.

7.1.1 Trabajos evaluados en texto completo.

De los 45 trabajos seleccionados para lectura de texto completo, dos autores de forma independiente evaluaron cada uno y por consenso decidieron determinar cuáles debían ser excluidos y cuales ameritaban realizar análisis para búsqueda de criterios de inclusión y de exclusión. Los desacuerdos en elección y evaluación de artículos fueron resueltos en consenso y con la participación del tercer autor. Cada uno de los datos de interés, variables y resultados de los 45 trabajos fueron consignados en un programa de Hoja de cálculo. (Microsoft Excel®, Microsoft Office Home and Student 2010).

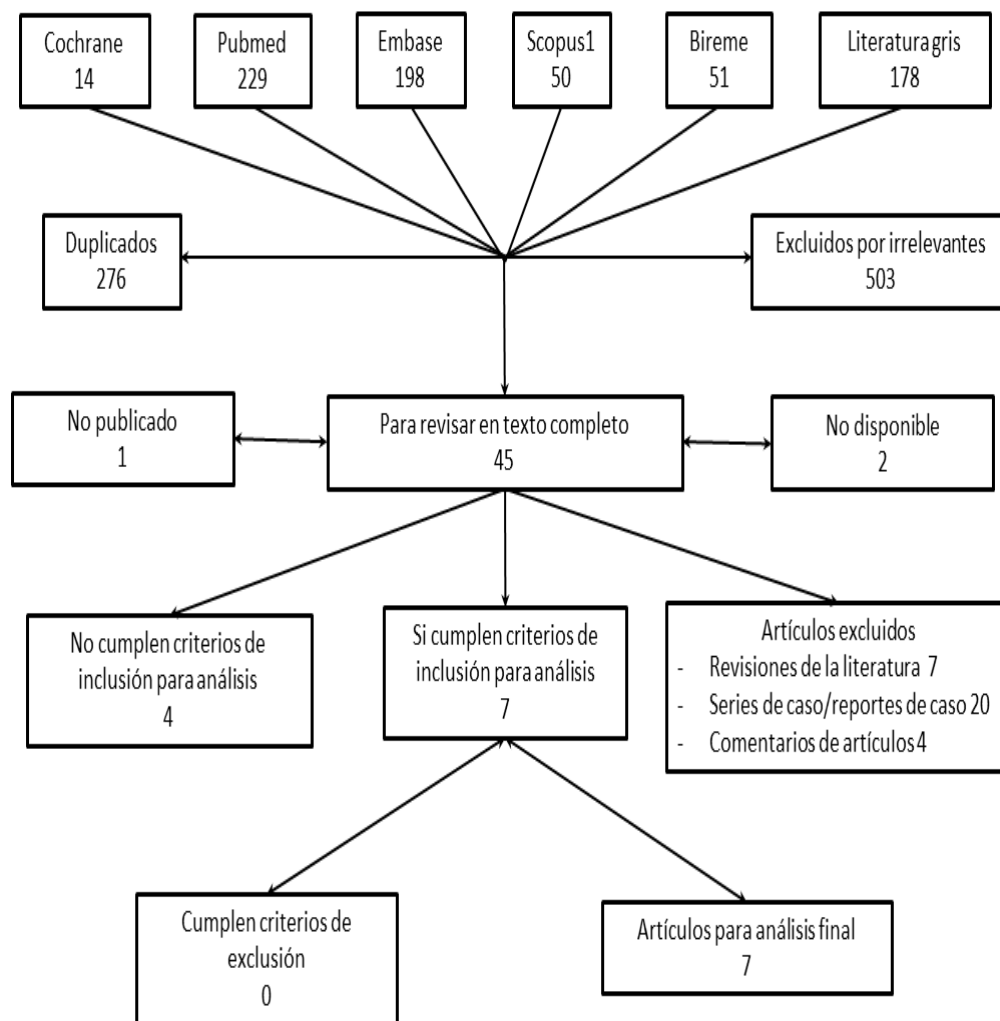
Dentro de los artículos seleccionados para revisión de texto completo se destaca un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, el cual se encuentra registrado en el portal ClinicalTrials.gov (identificado con el serial NCT01362205 en ClinicalTrials.gov). Se logra comunicación con el investigador principal, Dr. Ivor S. Douglas quien se desempeña como Jefe de UCI del Hospital de Denver y como profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado. El Dr. Douglas manifiesta que el estudio ya finalizó su periodo de reclutamiento y que se encuentra en análisis de datos por lo que él considera que la publicación sería hasta septiembre del año 2016.

7.1.1.1 Artículos no disponibles

Dentro de los 45 artículos para revisar en texto completo, no se lograron revisar en texto completo una revisión sistemática publicada por la investigadora Anne Dabrow Woods en el mes de febrero del año 2015⁽⁴⁶⁾ (ver tabla 4). Se logró comunicación con la investigadora quien manifiesta que no está autorizada a enviar una copia sin previo consentimiento de la editorial en donde se encuentra publicado el artículo. Además el otro trabajo que fue posible adquirir en texto completo es una publicación en idioma Ucraniano realizada por el autor Belka KY y publicada en julio del años 2015⁽⁴⁷⁾. De este trabajo no es claro a qué tipo de publicación corresponde y no se logró comunicación con

el autor (ver descripción en tabla 4). Se solicitó apoyo a la Biblioteca de la Universidad del Rosario para búsqueda de artículos, pero reportaron que no fue posible adquirirlos en texto completo.

Figura 1. Esquema de resultados de búsqueda en bases de datos.



7.1.1.2 Artículos excluidos

De los 45 artículos seleccionados para revisar en texto completo, se excluyeron 31 artículos debido a que no cumplían con el tipo de publicación de interés. Sin embargo, fueron analizados en texto completo para identificar literatura gris en bibliografía (tabla 5, 6 y 7).

Tabla 4. Artículos no disponibles en texto completo

HIPERVINCULO	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO ARTICULO
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591225	Application of dexmedetomidin for sedation of patients in alcohol withdrawal state in the ICU	Belka KY	2016	Klinichna khirurgiia	Desconocido
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447017	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.	Dabrow Woods A	2015	JB I database of systematic reviews and implementation reports	Revisión sistemática de la literatura

Tabla 5. Revisiones de tema

HIPERVINCULO	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400008	Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome ⁽⁴⁸⁾	Linn DD	2015	Annals of Pharmacotherapy
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238670	Is It Prime Time for Alpha2-Adrenoceptor Agonists in the Treatment of Withdrawal Syndromes? ⁽³⁰⁾	Alberts on TE	2014	Journal of Medical Toxicology
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225811	Review of adjunctive dexmedetomidine in the management of severe acute alcohol withdrawal syndrome ⁽⁴⁹⁾	Wong A.	2015	The American Journal of Drug and Alcohol Abuse
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989096	Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU ⁽⁵⁰⁾	Awissi, D. K	2013	Critical Care Medicine
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736345	Using dexmedetomidine as adjunctive therapy for patients with severe alcohol withdrawal syndrome: Another piece of the puzzle ⁽⁵¹⁾	Savel, R. H.	2014	Critical Care Medicine
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?21521867	Role of α 2-agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal ⁽³³⁾ .	Muzyk AJ	2011	The Annals of pharmacotherapy
http://www.oapublishinglondon.com/abstract/1561	Use of dexmedetomidine for treatment of alcohol withdrawal syndrome: Review of the current literature ⁽⁵²⁾ .	Abbruscato A	2014	OA Alcohol

Tabla 6. Comentarios de artículos				
HIPERVÍNCULO	PRIMER AUTOR	TÍTULO	AÑO	REVISTA
http://journals.lww.com/eur-emergencymed/Citation/2014/10000/Dexmedetomidine_in_addition_to.18.aspx	Lucyk, S.	Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium ⁽⁵³⁾	2014	Eur J Emerg Med
http://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(14)00618-0/abstract	Slim, J.	A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal ⁽⁵⁴⁾	2014	Journal of Emergency Medicine
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271572	Demuro, J. P	Response to "benzodiazepine misadventure in acute alcohol withdrawal: The transition from delirium tremens to ICU delirium" ⁽⁵⁵⁾	2013	Journal of Anesthesia
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011118	Johnson M.T	Benzodiazepine misadventure in acute alcohol withdrawal: The transition from delirium tremens to ICU delirium ⁽⁵⁶⁾	2013	Journal of Anesthesia

Tabla 7. Reporte de casos y serie de casos						
HIPERVÍNCULO	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE PUBLICACIÓN	CIUDAD, PAÍS
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360597	Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients ⁽¹⁰⁾ .	Frazee EN	2014	Journal of Critical Care	Serie de casos	Rochester, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22620986	Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU ⁽¹⁷⁾ .	Rayner SG	2012	Annals of Intensive care	Serie de casos	Seattle, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584816	Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: a retrospective case series ⁽³⁴⁾ .	DeMuro JP	2012	Journal of anesthesia	Serie de casos	New York, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247391	Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine based sedation inpatients with alcohol withdrawal delirium ⁽²⁸⁾ .	Tolonen J	2013	European journal of emergency medicine	Serie de casos	Helsinki, Finlandia

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382987	Evaluating the effects of dexmedetomidine compared to propofol as adjunctive therapy in patients with alcohol withdrawal ⁽⁵⁷⁾	Lizotte RJ	2014	Clinical pharmacology : advances and applications	Serie de casos	Rapid City, Estados Unidos
http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/2013/12001/946___Use_of_adjunctive_dexmedetomidine_for.902.aspx?trendmd-shared=0	Use of adjunctive dexmedetomidine for alcohol withdrawal in a large community ICU ⁽⁵⁸⁾	Hodgman T	2013	Critical Care Medicine	Serie de casos	Charleston, Estados Unidos
http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/2013/12001/874___Dexmedetomidine_as_an_Adjunctive_Agent_in.830.aspx?trendmd-shared=0	Dexmedetomidine as an adjunctive agent in the management of alcohol withdrawal in critically ill ⁽⁵⁹⁾	Smith A	2013	Critical Care Medicine	Serie de casos	Park Ridge, Estados Unidos
https://www.eapcct.org/publicfile.php?folder=congress&file=Abstracts_LasVegas.pdf	Dexmedetomidine as an adjunct in patients undergoing treatment for ethanol withdrawal in the critical care setting ⁽⁶⁰⁾	Amusina O	2012	Clinical Toxicology	Serie de casos	Chicago, Estados Unidos
http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/2012/12001/121___ADDITION_OF_DEXMEDETOMIDINE_TO_THE_STANDARD.88.aspx	Addition of dexmedetomidine to the standard of care for severe alcohol withdrawal ⁽⁶¹⁾	Foster C	2012	Critical care medicine	Serie de casos	Aurora, Estados Unidos
https://www.accp.com/docs/meetings/abstracts/2012_annual.pdf	Dexmedetomidine as adjunctive therapy in alcohol withdrawal syndrome patients in an intensive care unit ⁽⁶²⁾	Grelle JL	2012	Pharmacotherapy	Serie de casos	Amarillo, Estados Unidos
http://www.embase.com.ezproxy.javeriana.edu.co:2048/search/results?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L71398762	Dexmedetomidine as an adjunct in patients undergoing treatment for ethanol withdrawal in the critical care setting ⁽⁶³⁾	Vijayakumar, D. G.	2014	Indian Journal of Critical Care Medicine	Serie de casos	Salem, India
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037682	The use of dexmedetomidine in alcohol withdrawal ⁽⁶⁴⁾	Muzyk	2012	The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences	Serie de casos	Durham, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157098	Use of dexmedetomidine in a critically ill patient with hyperactive delirium: A case report ⁽⁶⁵⁾	Tamada, N.	2012	Japanese Journal of Anesthesiology	Reporte de caso	Mitaka, Japón

http://www.embase.com.ezproxy.javeriana.edu.co:2048/search/results?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L70847518	Dexmedetomidine in the management of alcohol withdrawal and alcohol withdrawal delirium ⁽⁶⁶⁾	Dailey, R. W.	2011	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Serie de casos	Minneapolis, Estados Unidos
http://www.embase.com.ezproxy.javeriana.edu.co:2048/search/results?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L71192325	Dexmedetomidine as effective adjunctive agent in the treatment of a patient with severe alcohol and benzodiazepine withdrawal ⁽⁶⁷⁾	Petersen, L. K.	2011	Clinical Toxicology	Reporte de caso	New York, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780809	Dexmedetomidine infusion as adjunctive therapy to benzodiazepines for acute alcohol withdrawal ⁽⁶⁸⁾	Darrouj J	2008	Annals of Pharmacotherapy	Serie de casos	Camden, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16480364	Dexmedetomidine for peri-operative sedation and analgesia in alcohol addiction ⁽⁶⁹⁾	Bamgbade OA	2006	Anaesthesia	Reporte de caso	Ann Arbor, Estados Unidos
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814639	Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report ⁽⁷⁰⁾	Rovasalo A	2006	General Hospital Psychiatry	Reporte de caso	Helsinki, Finlandia
http://ucisantaclara.blogspot.com.co/2011_07_01_archive.html	Dexmedetomidina como tratamiento coadyuvante en pacientes con síndrome de abstinencia por alcohol-delirium tremens ⁽⁷¹⁾	Dueñas C	2011	Acta Colombiana De Cuidado Intensivo	Reporte de caso	Bogotá, Colombia
http://www.hindawi.com/journals/cricc/2016/9693653/abs/	Adrenergic Inhibition with Dexmedetomidine to Treat Stress Cardiomyopathy during Alcohol Withdrawal: A Case Report and Literature Review ⁽⁷²⁾	Harris ZM	2016	Case Reports in Critical Care	Reporte de caso	New Orleans, Estados Unidos

7.1.2 Artículos que no cumplen criterios de inclusión

A diferencia de los artículos excluidos, los artículos que no cumplen criterios de inclusión son publicaciones con diseño de estudios de interés para análisis pero no cumplen los criterios de inclusión (tabla 8).

Tabla 8. Publicaciones que no cumplen criterios de inclusión				
	ARTICULO			
AÑO	2012	2013	2015	2015

TÍTULO	Dexmedetomidine as an adjunctive therapy for critically ill patients with severe alcohol withdrawal syndrome ⁽⁷³⁾	Dexmedetomidine impairs success of patient-controlled sedation in alcoholics during ERCP: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. ⁽⁷⁴⁾	Retrospective comparison of alpha-2 agonists for alcohol withdrawal in the MICU ⁽⁷⁵⁾	A comparison of dexmedetomidine and placebo on the plasma concentrations of NGF, BDNF, GDNF, and epinephrine during severe alcohol withdrawal ⁽²⁴⁾
HIPERVINCULO	http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A3186	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355148	http://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2015/12001/546__RETROSPECTIVE_COMPARISON_OF_ALPHA_2_AGNISTS.549.aspx	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638740
PRIMER AUTOR	Clark BJ	Mazanikov M	Leong C	Reynolds PM
REVISTA	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Surgical endoscopy	Critical Care Medicine	Alcohol
MÉTODO	Estudio de cohorte retrospectivo	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Estudio de cohorte retrospectivo	Ensayo clínico doble ciego, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo
CRITERIO DE INCLUSIÓN QUE NO CUMPLE	No definen cual fue la terapia habitual usada en los pacientes y por lo tanto no es claro el uso de BZD.	Resultados: no evalúa la efectividad y seguridad de DEX como terapia adyuvante para el manejo de SAA.	Propósito de este estudio es comparar los efectos ahorradores de clonidina y DEX en requerimientos de BZD	Propósito de este estudio es evaluar los niveles plasmáticos de algunas enzimas a través del tiempo de acuerdo a las concentraciones séricas de DEX

7.2 Artículos para analizar

De las 45 publicaciones escogidas para lectura en texto completo, 7 estudios cuentan con los criterios de inclusión y ninguno cumplió criterios de exclusión (tabla 9). Fueron publicados entre el año 2012 y 2016, están escritos en idioma inglés. Dentro de las publicaciones dos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, 2 son estudios de cohortes y 3 son casos y controles. Estos trabajos incluyeron en el análisis un total de 477 pacientes. Solo uno de los estudios es doble ciego.

Mueller et al⁽¹¹⁾ realizó un ensayo clínico doble ciego, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes que ingresaron a la UCI médica del hospital de la Universidad de Colorado entre septiembre de 2009 y noviembre de 2012⁽¹¹⁾. Los criterios de inclusión fueron pacientes ingresados a UCI médica del Hospital de Colorado con diagnóstico de SAA grave y recibir terapia estándar con un protocolo de manejo según síntomas⁽¹¹⁾. Los criterios de exclusión son: edad menor de 18 o mayor de 85, administración de BZD para manejo de diagnósticos diferentes a SAA, uso de DEX previo al inicio del estudio, pacientes que no requieren ingreso en la UCI, administración de medicamentos epidurales, pacientes en estado de coma por causa metabólica o lesión neurológica, isquemia miocárdica activa, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, enfermedad hepática con clasificación Child-Pugh C, embarazo o sospecha de embarazo, estado moribundo o agonizante y con retiro previsto de soportes vitales, pacientes con historia o sospecha de reacciones a DEX o clonidina, o que tenga familiares que no hablen inglés⁽¹¹⁾.

El desenlace primario de eficacia fue evaluar cambio y diferencia dosis de lorazepam a las 24 horas y a los 7 días de inicio de administración de medicamentos del estudio⁽¹¹⁾. Los desenlaces secundarios de eficacia buscaron determinar dosis diarias y totales de lorazepam una vez iniciado el medicamento del estudio y también eventos relacionados

con intubación orotraqueal (IOT), convulsiones y de presencia de SAA⁽¹¹⁾. El desenlace primario seguridad fue determinar prevalencia de bradicardia (< 50 latidos cardiacos/min) e hipotensión (tensión arterial media < 65 mmHg o tensión arterial sistólica < 90 mmHg)⁽¹¹⁾.

En el análisis estadístico, los datos continuos se consideraron como no paramétricos y por lo tanto fueron evaluados utilizando el test Wilcoxon-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis cuando comparaban múltiples grupos⁽¹¹⁾. Para analizar proporciones se utilizaron test exacto de Fisher (o Chi cuadrado si se consideraba apropiado) y en el análisis de asociación dosis-respuesta de datos binominales fue usado el test Cochran-Armitage Trend)⁽¹¹⁾. Para el análisis estadístico se realizó utilizando JMP versión 10. Un valor de p menor a 0.05 se consideró como significativo)⁽¹¹⁾.

Se incluyeron un total de 24 sujetos los cuales fueron aleatorizados por medio de un software en tres grupos: DEX a dosis altas con una velocidad de infusión de 1.2 µg/kg/hr, (n=8), DEX a dosis bajas con una velocidad de infusión de 0.4 µg/kg/hr (n=8) y placebo (n=8)⁽¹¹⁾. La edad de los participantes era de 50 años (IQR 30-56) en el grupo de DEX 1.2 µg/kg/hr, 47 años en el grupo de DEX 0.4 µg/kg/hr (IQR 28-60) y de 50 años (IQR 30-61) en el grupo placebo⁽¹¹⁾. La mayoría de los pacientes eran de género masculino (87.5% en el grupo DEX 1.2 µg/kg/hr, 100% en el grupo DEX 0.4 µg/kg/hr y 87.5% en el grupo placebo)⁽¹¹⁾. Los resultados del estudio se sintetizan en la tabla 10

Tabla 9. Publicaciones que cumplen criterios de inclusión.

	ARTÍCULOS						
AÑO	2012	2014	2014	2014	2014	2015	2016
TÍTULO	Comparison of dexmedetomidine as adjunct therapy to benzodiazepines vs. Standard benzodiazepine therapy in treatment of alcohol withdrawal syndrome ⁽⁷⁶⁾	A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal ⁽¹¹⁾	A retrospective analysis of dexmedetomidine use for alcohol withdrawal syndrome in critical care patients ⁽⁷⁷⁾	Analysis of Safety and Efficacy of Dexmedetomidine as Adjunctive Therapy for Alcohol Withdrawal in ICU ⁽⁷⁸⁾	Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines ⁽⁷⁹⁾ .	Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study ⁽²⁹⁾	Evaluation of Early Dexmedetomidine Addition to the Standard of Care for Severe Alcohol Withdrawal in the ICU ⁽⁸⁰⁾
HIPERVINCULO	http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2012/12001/1027___COMPARISON_OF_DEXMEDETOMIDINE_AS_ADJUNCT.987.aspx	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351375	http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1912933&resultClick=1	http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1837295&resultClick=1	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898418	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525052	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326428
PRIMER AUTOR	Brink H	Mueller SW	Au T	Kachalia A	Crispo AL	Bielka K	VanderWeide LA
REVISTA	Critical Care Medicine	Critical care medicine	Chest	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Pharmacotherapy	Annals of Intensive Care	Journal of Intensive Care Medicine
TIPO DE PUBLICACIÓN	Estudio de casos y controles retrospectivo	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	Estudio de casos y controles retrospectivo	Estudio de casos y controles retrospectivo	Estudio multicentrico de cohorte retrospectiva	Ensayo clínico aleatorizado no ciego	Estudio de cohorte retrospectivo
CIUDAD, PAIS	Omaha, Estados Unidos	Aurora, Estados Unidos	Omaha, Estados Unidos	New York, Estados Unidos	Austin, Estados Unidos.	Kiev, Ucrania	Aurora, Estados Unidos
NUMERO DE CASOS/SUJETOS REPORTADOS	28	24	200	53	61	67	44

Tabla 10. Resultados de estudio de Muller SW et al⁽¹¹⁾

TÍTULO	A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal
BRAZOS DEL ESTUDIO	- DEX 1.2 µg/kg/hr, dosis altas (8 sujetos) - DEX 0.4 µg/kg/hr, dosis bajas (8 sujetos) - Placebo (8 sujetos)
GÉNERO, n (%)	- DEX 1.2 µg/kg/hr, dosis altas: masculino, 7 (87.5%) - DEX 0.4 µg/kg/hr, dosis bajas: masculino, 8 (100%) - Placebo: masculino, 7 (87.5%)
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	- DEX 1.2 µg/kg/hr, dosis altas: 8.6 días (IQR 4.7–15). p = 0.87 - DEX 0.4 µg/kg/hr, dosis bajas: 10.9 días (IQR 6–12.7). p = 0.71 - DEX al combinar los grupos que la recibieron: 10 días (IQR 5.2–12.8) p = 0.71 - Placebo: 7.4 días (IQR 4.8–14.3)
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	- DEX 1.2 µg/kg/hr, dosis altas: 3.8 días (IQR 2.4–10). p = 0.43 - DEX 0.4 µg/kg/hr, dosis bajas: 5.5 días (IQR 2.5–9.9). p = 0.64 - DEX al combinar los grupos que la recibieron: 4.7 días (IQR 2.4–10) p = 0.42 - Placebo: 4 días (IQR 1.9–7.1)
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE IOT	No descrito
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	La diferencia en requerimiento de dosis de lorazepam 24 horas antes Vs 24 horas después de inicio de intervención fue mayor en quienes recibieron DEX comparado con los que recibieron placebo (-56 mg; IQR –94.5 mg a –16.8 mg Vs. -8 mg; IQR –31.3mg a –76.2 mg p = 0.037). La media en dosis administrada de lorazepam durante los 7 primeros días de hospitalización fue mayor en el grupo placebo (180.6 mg; IQR 73.6 mg–455.1 mg) Vs los grupos que recibieron DEX (159.1 mg; IQR 62.4 mg–257.1 mg) pero sin ser estadísticamente significativo
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR ALCOHOL	La proporción de los puntajes en escala CIWA (o puntaje Riker si se encontraba intubado) fueron similares en los grupos que recibieron DEX a los que recibieron placebo. Proporción de resultado CIWA grave en % a las 24 horas después de aleatorización: - Placebo: 0.25%. Bajas dosis 0.11%, p=0.18. Altas dosis: 0.15%, p=0.35. DEX al combinar los grupos que la recibieron: 0.27, p=0.13.
EVENTOS ADVERSOS	- Bradicardia. n (%): placebo 0 (0%). Bajas dosis 1 (12.5%) p=1. Altas dosis 3 (37.5%) p=0.2. DEX al combinar los grupos que la recibieron: 4 (25%) p=0.26. -Disminución de la frecuencia cardiaca > 20 latidos/min. n (%): Placebo: 2 (25%). Bajas dosis: 3 (37.5%), p=1. Altas dosis: 7 (87.5%), p=0.04. Al combinar los grupos que la recibieron DEX: 10 (62.5%) p=0.19 - Hipotensión, n (%): placebo: 0 (0%). Bajas dosis: 1 (12.5%) p=1. Altas dosis: 2 (25%) p=0.47. Al combinar los grupos que la recibieron DEX: 3 (18.75%), p=0.52

La diferencia en requerimiento de dosis de lorazepam 24 horas antes Vs 24 horas después de inicio de intervención fue mayor en quienes recibieron DEX comparado con los que recibieron placebo (-56 mg; IQR -94.5 mg a -16.8 mg Vs. -8 mg; IQR -31.3mg a -76.2 mg $p=0.037$)⁽¹¹⁾. La media de la dosis administrada de lorazepam durante los 7 primeros días de hospitalización fue mayor en el grupo placebo (180.6 mg; IQR 73.6 mg–455.1 mg) Vs los grupos que recibieron DEX (159.1 mg; IQR 62.4 mg–257.1 mg) pero sin ser estadísticamente significativo⁽¹¹⁾. La proporción de los puntajes en escala CIWA (o puntaje Riker si se encontraba intubado) fueron similares en los grupos que recibieron DEX a los que recibieron placebo⁽¹¹⁾.

Aunque los pacientes que recibieron DEX si presentaron mayores casos de bradicardia e hipotensión, no hubo diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo placebo⁽¹¹⁾:

- Bradicardia (%): placebo, 0 sujetos (0%). Bajas dosis, 1 sujeto (12.5%) $p=1$. Altas dosis, 3 sujetos (37.5%) $p=0.2$. DEX al combinar los grupos que la recibieron, 4 sujetos (25%) $p=0.26$.
- Disminución de la frecuencia cardiaca > 20 latidos/min. (%): placebo, 2 sujetos (25%). Bajas dosis, 3 sujetos (37.5%), $p=1$. Altas dosis, 7 sujetos (87.5%), $p=0.04$. Al combinar los grupos que la recibieron DEX, 10 sujetos (62.5%) $p=0.19$
- Hipotensión (%): placebo, 0 sujetos (0%). Bajas dosis, 1 sujeto (12.5%) $p=1$. Altas dosis, 2 sujetos (25%) $p=0.47$. Al combinar los grupos que la recibieron DEX, 3 sujetos (18.75%) $p=0.52$.

En el estudio de Muller et al⁽¹¹⁾ no se describió días de no consumo de alcohol previo a la aleatorización, mortalidad, ni días de IOT.

Bielka K et al⁽²⁹⁾ también realizó un ensayo clínico aleatorizado, no ciego para el observador y controlado en la UCI de Hospital Boris en Kiev, Ucrania. Los criterios de inclusión fueron edad entre los 18 años y 75 años, SAA diagnosticados por medio del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4ª edición) y firma del consentimiento informado por el paciente, familiar del paciente o de un representante legal⁽²⁹⁾. Los criterios de exclusión son historia de uso o de síndrome de abstinencia por otras sustancias psicoactivas, uso de anestesia general 24 horas antes o de otros sedantes, trastorno neurológico grave (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular agudo, demencia grave) comorbilidades graves (insuficiencia cardíaca severa, infarto agudo de miocardio, frecuencia cardíaca < 50 latidos/min, tasa de filtración glomerular < 30 ml/min, insuficiencia hepática Child-Pugh clase C, insuficiencia respiratoria aguda), historia de alergia a medicación del estudio, embarazo o lactancia⁽²⁹⁾.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron determinar entre los grupos a evaluar la mediana de dosis consumida de diazepam en 24 h y dosis acumulativa media diazepam requerida a lo largo de la estancia en la UCI⁽²⁹⁾. Los desenlaces secundarios de eficacia evaluaban duración de la estancia en la UCI y tasas de intubación, calidad de la sedación (descrito como el tiempo de duración en el rango de sedación objetivo, tiempo de sedación insuficiente, duración de la sedación excesiva, número de bolos de sedación de rescate y número de detención de sedación durante un periodo de 24 h), requerimiento de haloperidol y capacidad de comunicación del participante (evaluadas según como el sujeto pide ayuda o responde a preguntas sobre comodidad y el dolor)⁽²⁹⁾. El desenlace primario de seguridad se evaluó monitorizando signos vitales, tomando paraclínicos y con el registro de eventos adversos⁽²⁹⁾.

En el análisis estadístico los datos categóricos se presentaron como proporciones y los datos continuos como medianas con rango intercuantílico entre 25%-75%⁽²⁹⁾. Los autores señalan que por medio de la prueba Chi cuadrado se demostró que todas las variables del estudio fueron discretas⁽²⁹⁾. Para valorar niveles de significancia se usaron test Mann-Whitney U y test exacto de Fisher⁽²⁹⁾. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo⁽²⁹⁾.

Se incluyeron un total de 67 sujetos los cuales fueron aleatorizados según un algoritmo de computación en dos grupos: un grupo de intervención en quienes se inició DEX a una dosis de 0,2-1,4 mg / kg / h, y se tituló hasta alcanzar el nivel de sedación objetivo de -2 a 0 en la Escala de sedación agitación Richmond (RASS) y un puntaje <15 en la calificación CIWA-Ar. (n=35)⁽²⁹⁾. El grupo control recibió esquema convencional y por protocolo de diazepam según síntomas y no se le administró DEX (n=32)⁽²⁹⁾. En ambos grupos se administró diazepam cada 30 minutos y a necesidad para controlar los síntomas de abstinencia activos (puntuación CIWA-Ar ≥ 15 o RASS puntuación > 2)⁽²⁹⁾. La edad de los participantes era de 45 años (IQR 43–50) en el grupo de intervención y de 46 años en el grupo control (IQR 42-50). La mayoría de los pacientes eran de género masculino (94% en el grupo de intervención y 28% en el grupo control)⁽²⁹⁾ Los resultados del estudio se resumen en la tabla 11.

Crispo AL et al⁽⁷⁹⁾ realizaron un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo⁽⁷⁹⁾. Se evaluaron los resultados clínicos en pacientes tratados por SAA grave en dos hospitales dentro de la misma red en la que se utilizan diferentes estrategias de tratamiento para SAA entre las instituciones⁽⁷⁹⁾. Uno de los hospitales tiene 181 camas en UCI y de forma rutinaria utilizan DEX como terapia adyuvante para manejo de SAA, mientras que el otro hospital tiene 249 camas en UCI y manejan SAA escalando dosis de BZD, pero sin usar DEX⁽⁷⁹⁾. Los criterios de inclusión son registros de pacientes que ingresaron a la UCI de cada hospital entre 01 abril 2011 y el 31 octubre 2012, con edades entre 18 y 89 años y con registro documentado de tratamiento con infusión continua del medicamento en estudio para el tratamiento de SAA⁽⁷⁹⁾. Los criterios de exclusión fueron tener historia de manejo con intubación orotraqueal (IOT) antes o en el momento de inicio de medicación del estudio, antecedente de epilepsia u otra enfermedad asociada a síndrome convulsivo, datos de la historia clínica incompletos y hospitalización por SAA dentro de los 30 días previos al inicio del estudio⁽⁷⁹⁾.

El desenlace primario de eficacia a evaluar fue la presencia de convulsiones por abstinencia de alcohol y de dificultad respiratoria manejada con IOT. En el estudio definen lo anterior como criterio de evaluación combinado ya que en el diseño del mismo se planteó evaluar estos dos eventos como un único desenlace primario⁽⁷⁹⁾. Los desenlaces secundarios fueron la evaluación individual de los componentes del criterio de valoración combinado, puntuación RASS como un sustituto de la eficacia, tiempo de interrupción de la infusión continua, dosis total de BZD y terapias complementarias antes y durante la administración del fármaco del estudio; duración de la estancia hospitalaria, causas de mortalidad, costos asociados y presencia de eventos adversos, incluyendo bradicardia e hipotensión⁽⁷⁹⁾.

Tabla 11. Resultados de estudio de Bielka K et al ⁽²⁹⁾	
TÍTULO	Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study
BRAZOS DEL ESTUDIO (Número de pacientes)	-Grupo de intervención: DEX se inició a una dosis de 0,2-1,4 mg / kg / h, y se tituló hasta alcanzar el nivel de sedación objetivo de -2 a 0 en la Escala de sedación agitación Richmond (RASS) y un puntaje <15 en la calificación CIWA-Ar. (n=35) -Grupo control: esquema convencional y por protocolo de diazepam según síntomas, sin DEX (n=32)
EDAD EN AÑOS	-Grupo de intervención: 46.5 años (IQR 43–50) -Grupo control: 46 (IQR 42–50)
GÉNERO, n (%)	-Grupo intervención: masculino, 33 (94%) -Grupo control: masculino, 28 (88%)
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA,	Duración media de estancia hospitalaria -Grupo intervención: 9 días (IQR 8-10 días) -Grupo control: 11 días (IQR 10-13 días) -p= 0,034.
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	-Grupo intervención: 50 horas (IQR 46–65 h) -Grupo control: 70 horas (IQR 65–90 h) -p = 0,059
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE IOT	No descrito
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	Consumo de diazepam en 24 horas: - Grupo intervención: 20mg (IQR 20-30) - Grupo control: 40 mg (IQR 40-50) -p= <0.01 Dosis acumulada de diazepam - Grupo intervención: 20mg (IQR 20-30) - Grupo control: 40 mg (IQR 40-50) -p= <0.01
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SAA	Refiere que tanto en el grupo de intervención como en el grupo control el puntaje del test CIWAR-Ar disminuyó en ambos sin diferencia estadísticamente significativa.
EVENTOS ADVERSOS	- Hipotensión, n (%): grupo intervención: 8/35 (23%). Grupo control: 4/32 (13%). Odds ratio: 2 (IC 95 %, 0.48–11). p=0.34 - Hipertensión, n (%): grupo intervención: 0/35. Grupo control: 4/32 (16%). Odds ratio: 11 (IC 95 %, 0.6–190). p=0.05 - Taquicardia, n (%): grupo intervención: 0/35. Grupo control: 5/32 (16%). Odds ratio: 14 (IC 95 %, 0.9–283). p=0.02 - Bradicardia, n (%): grupo intervención: 10/35 (31%). Grupo control: 2/32 (6%). Odds ratio: 6 (IC 95 %, 1.3–73). p=0.03 - Desaturación, n (%): grupo intervención: 1/35 (3%). Grupo control: 5/32 (15%). Odds ratio: 5.3 (IC 95 %, 0.6–280). p=0.2 - Hipoglicemia, n (%): grupo intervención: 2/35 (6%). Grupo control: 1/32 (3%). Odds ratio: 2 (IC 95 %, 0–114). p=1.0

El estudio fue diseñado con un poder del 0.8 para detectar una diferencia del 20% en la proporción de pacientes que experimentaron el criterio de valoración combinado⁽⁷⁹⁾. El resultado primario y otros datos nominales se analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher o la prueba Chi cuadrado cuando era apropiado⁽⁷⁹⁾. Se utilizó un análisis de regresión simple para evaluar la asociación de DEX y el criterio de valoración combinado. Los datos ordinales, incluyendo la puntuación RASS, se analizaron mediante una prueba de Mann-Whitney. Los datos continuos se analizaron mediante una prueba de Shapiro-Wilk para determinar supuestos paramétricos, y se aplicó la prueba *t* de Student o la U de Mann-Whitney U para comparar las medias y las medianas.

Se incluyeron un total de 61 registros de pacientes de los cuales 33 se incluyeron en el grupo que recibió infusión de BZD y dosis intermitentes de BZD para manejo sintomático de SAA. Los 28 registros restantes se incluyeron en el grupo que recibió infusión continua de DEX y dosis intermitentes de BZD para manejo sintomático de SAA⁽⁷⁹⁾ (ver tabla 12).

VanderWeide LA et al⁽⁸⁰⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo controlado en donde se evalúa cambios de dosis acumulativa de BZD con la administración temprana de DEX. Para comparar los registros de pacientes que recibieron DEX con los que no, se determinó el concepto de punto de inflexión. En el caso del grupo que recibió DEX el punto de inflexión fue el momento en el que los pacientes reciben DEX. En el grupo control el punto de inflexión lo definen como el momento inicial en donde se presenta la máxima disminución de dosis de BZD durante el tratamiento de SAA⁽⁸⁰⁾. Este estudio se hizo con registro de historias clínicas de pacientes admitidos en el Hospital de la Universidad de Colorado entre 15 de septiembre de 2008 y 30 de septiembre 2012⁽⁸⁰⁾. Los criterios de inclusión fueron registros de pacientes entre 18 y 80 años de edad con diagnóstico de SAA (y con puntaje CIWAR-Ar > a 8) y que hayan recibido dosis de lorazepam mayor a 8 mg (o equivalente BZD) dentro de una ventana de 6 horas; siguiendo un protocolo de manejo de SAA instaurado en la UCI⁽⁸⁰⁾. Los criterios de exclusión evaluados fueron estancia en UCI menor a 24 horas, motivo principal de ingreso a UCI o de uso de DEX no relacionado con SAA, síntomas de SAA no graves (compatibles con puntuación CIWA-Ar menor a 8 o administración de lorazepam o equivalentes a dosis menor 8 mg en un período de tiempo de 6 horas), o datos de historia clínica incompletos y paciente con infusión de DEX > a 60 horas desde ingreso hospitalario⁽⁸⁰⁾.

El desenlace primario fue evaluar cambios en la dosis acumulativa de BZD administrada 6 horas antes y 6 horas después del punto de inflexión y compararlos entre los pacientes que recibieron DEX (grupo de intervención) con los que solamente recibió BZD (grupo control)⁽⁸⁰⁾.

En el análisis estadístico se utilizaron *t* test y test de Wilcoxon para evaluación de datos continuos paramétricos y no paramétricos, respectivamente. El test exacto de Fisher fue usado para analizar tablas de contingencia de datos nominales. Para estimar un poder de 0.8, se estimó como desviación estándar a 20 mg de BZD y así, el estudio requería de 37 pacientes para encontrar una diferencia significativa de 19 mg de BZD entre los grupos a evaluar. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se incluyeron un total de 44 registros de pacientes de los cuales 20 fueron del grupo que recibió manejo con DEX y 22 registros en donde se reporta que no reciben DEX para manejo de SAA (ver tabla 13)

Tabla 12. Resultados de estudio de Crispo AL et al⁽⁷⁹⁾

TÍTULO	Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines.
BRAZOS DEL ESTUDIO	-Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD (33 registros de pacientes) -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: (28 registros de pacientes)
EDAD EN AÑOS	-Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 48 años (SD ± 11) -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 55 años (SD ± 13). $p=0.03$
GÉNERO, n (%)	-Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: masculino, 30 (90.9%) -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: masculino, 22 (78.6%). $p=0.28$
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	-Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 9.7 días (SD ± 7) -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 10.2 días (SD ± 8). $p=0.88$
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	No descrito
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE IOT	Criterio de evaluación combinado -Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 9.1% -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 7,1%. $p=>0,99$ Dificultad respiratoria que requirió intubación endotraqueal -Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 9.1% -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 7,1%. $p=>0,99$
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	Dosis total de equivalentes de lorazepam administradas al recibir el fármaco del estudio, incluyendo la administración intermitente de lorazepam con DEX -Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 105 mg [IQR 60- 199.5] -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 3.5 mg [IQR 0-12]. $p<0,01$
MORTALIDAD	-Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 0 fallecidos -Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 1 fallecido (3.6%). $p=0.46$
CONTROL DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR ALCOHOL	Puntaje RASS $\leq +1$ dentro de las primeras 24 horas - Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 33 (100%) - Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 28 (100%). $p=>0.99$ Cambios en el puntaje RASS después de inicio de medicación del estudio - Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: -0.5 (IQR -2 a 0) - Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: -2(IQR -4 a -1). $p=0.15$ Tiempo e horas hasta que puntaje RASS estuvo en $\leq +1$ - Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 4 horas (IQR 4–12) - Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 4 horas (IQR 4–4). $p=0.11$
EVENTOS ADVERSOS	Bradicardia - Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 5 (15.2%) - Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 13 (46.4%). $p<0.01$ Hipotensión - Grupo de infusión de BZD + dosis intermitentes de BZD: 4 (12.1%) - Grupo de infusión de DEX + dosis intermitentes de BZD: 12 (42.9%). $p<0.01$

Tabla 13. Resultados de estudio de VanderWeide LA et al ⁽⁸⁰⁾	
TÍTULO	Evaluation of Early Dexmedetomidine Addition to the Standard of Care for Severe Alcohol Withdrawal in the ICU
BRAZOS DEL ESTUDIO	Pacientes que reciben DEX (20 pacientes) Pacientes que no reciben DEX, controles (22 pacientes).
EDAD EN AÑOS	Grupo DEX: 51.3 años ($\pm$ SD 10.5) Grupo control: 45.3 ($\pm$ SD 12.1)
GÉNERO, n (%)	-Grupo DEX: masculino, 18 (90%) -Grupo control: masculino, 20 (91%)
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA,	-Grupo DEX: 152.7 horas (IQR 112.2-271.6) -Grupo control: 100 horas (IQR 65.3-304.8) - $p = 0,3$
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	-Grupo DEX: 86.6 horas (IQR 57.5-137.1) -Grupo control: 54 horas (IQR 38.7-146) - $p = 0,23$
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE IOT	Grupo DEX: 24.9 horas (IQR 17.9-35) Grupo control: 48.8 horas (IQR 31.9-152.5) $p=0.049$
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	La diferencia de BZD media acumulada de 12 horas (post menos pre-DEX, o punto de inflexión post menos pre) fue -20 mg (SD $\pm$ 22.3mg) en el grupo DEX en comparación con -8.3mg (SD $\pm$ 11,7 mg) en el grupo control. $p=0.046$ La diferencia de BZD media acumulada de 24 horas (post menos pre-DEX o punto de inflexión post menos pre) fue -29.6 mg (SD $\pm$ 37.3) en el grupo DEX en comparación con -11 mg (SD $\pm$ 21.7) en el grupo control. $p=0.06$
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SAA	Los cambios promedio en el puntaje CIWA-Ar antes y después de inicio de DEX o del punto de inflexión fue 2.67 puntos (SD $\pm$ 6.0), en el grupo DEX en comparación con 2.72 puntos (SD $\pm$ 4.2) en el grupo control $p=0.974$.
EVENTOS ADVERSOS	- Bradicardia 24 horas posterior a inicio de DEX o del punto de inflexión, n (%): 7 (35%) en el grupo de DEX Vs 0 (0%) en el grupo placebo $p= <0.01$ - Hipotensión 24 horas posterior a inicio de DEX o del punto de inflexión, n (%): 5 (25%) en el grupo de DEX Vs 2 (9%) en el grupo placebo $p=0.23$

Brink H et al⁽⁷⁶⁾, del centro médico de la Universidad de Nebraska, desarrolló un estudio de casos y controles retrospectivo con el fin de comparar el uso DEX como terapia adyuvante con el uso usual de BZD en el manejo de SAA⁽⁷⁶⁾. Los desenlaces de interés fueron evaluar diferencias en la duración de ventilación mecánica entre pacientes con SAA que recibieron manejo con BZD-DEX y los que no recibieron manejo coadyuvante con DEX⁽⁷⁶⁾. Los criterios de inclusión fueron registros de pacientes mayores de 19 años con diagnóstico de SAA y uso de ventilación mecánica durante el manejo⁽⁷⁶⁾. No describen criterios de exclusión ni el análisis estadístico realizado. Se incluyeron en total

28 registros de los cuales 14 eran sobre pacientes con SAA y ventilación mecánica que recibieron terapia adyuvante de DEX⁽⁷⁶⁾. Los 14 restantes eran de pacientes con SAA y ventilación mecánica que no recibieron DEX como terapia adyuvante⁽⁷⁶⁾ (ver tabla 14)

Tabla 14. Resultados de estudio de Brink H et al⁽⁷⁶⁾	
TÍTULO	Comparison of dexmedetomidine as adjunct therapy to benzodiazepines vs. Standard benzodiazepine therapy in treatment of alcohol withdrawal syndrome
BRAZOS DEL ESTUDIO (Número de pacientes)	- Casos: pacientes con SAA y ventilación mecánica que reciben terapia adyuvante de DEX (n=14) - Controles: pacientes con SAA y ventilación mecánica que no reciben DEX como terapia adyuvante (n=14)
EDAD EN AÑOS	No descrito
GÉNERO, n (%)	No descrito
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	No descrito
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	Días de estancia en UCI -Casos: 9,9 días ($\pm$ SD 8,4) -Controles: 10,1 días ($\pm$ SD 11,7)
DIAS DE SAA	Alcoholemia al ingreso -Casos: 78.8 mg/dL ($\pm$ SD 121.3) -Controles: 85.1 mg/dL ($\pm$ SD 16) Horas de no consumo de etanol previo a la admisión -Casos: 27.6 horas ($\pm$ SD 36.9) -Controles: 20.9 horas ($\pm$ SD 20.9)
DIAS DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL	Días de ventilación mecánica Casos: 7,1 días ($\pm$ SD 7,3) Controles: 6,3 días ($\pm$ SD 4,7)
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	Dosis administrada de BZD -Casos: 264,1 mg ($\pm$ SD 344.7) -Controles: 313,1 mg ($\pm$ SD 292.6) Uso diario BZD en el grupo de casos disminuyó de 42,1 mg/día ($\pm$ SD 31,2) a 15 mg/día ($\pm$ SD 19,6) (p = 0,011)
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SAA	No descrito
EVENTOS ADVERSOS	No descrito

Kachalia A et al, del Centro Hospitalario de Queens, realizó un estudio de casos y controles para evaluar la seguridad y eficacia del uso de DEX en el manejo adyuvante de SAA⁽⁷⁸⁾. En el análisis principal se evaluó el tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de estancia en UCI, respuesta de los signos vitales, incidencia de bradicardia e incidencia y duración de IOT⁽⁷⁸⁾. Los criterios de inclusión fueron registros de pacientes que ingresaron a la UCI médico-quirúrgica entre enero 2008 y diciembre de 2012 con

diagnóstico de SAA, puntaje CIWA mayor a 14 y manejo con dosis de BZD mayores a 16 mg en un periodo de 4 horas⁽⁷⁸⁾. En la publicación no describen los criterios de exclusión.

Para el análisis estadístico usaron *t* test y ANOVA en las variables relacionadas con estancia hospitalaria, estancia en UCI, registro de signos vitales, incidencia de bradicardia e incidencia y duración de IOT⁽⁷⁸⁾. Se incluyeron un total de 53 registros de los cuales 23 eran de pacientes que recibieron BZD y DEX para tratamiento de SAA y 30 pertenecían a pacientes que no recibieron DEX durante el tratamiento convencional de SAA con BZD⁽⁷⁸⁾. En la publicación se describe que de los 23 pacientes que recibieron DEX, en 21 se usó como terapia de escalamiento para manejo de abstinencia alcohólica refractaria a BZD (ver tabla 15).

Tabla 15. Resultados de estudio de Kachalia et al⁽⁷⁸⁾	
TÍTULO	Analysis of Safety and Efficacy of Dexmedetomidine as Adjunctive Therapy for Alcohol Withdrawal in ICU
BRAZOS DEL ESTUDIO	Grupo de DEX como terapia adyuvante a BZD (23 registros de pacientes) Grupo de BZD sin terapia adyuvante de DEX (23 registros de pacientes)
EDAD EN AÑOS	No descrito
GÉNERO, n (%)	No descrito
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Reducción del 25,87% en la duración de la estancia hospitalaria en grupo de DEX al compararse con el grupo que no recibió DEX($p=0.31$)
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	Reducción del 49,24% en estancia en la UCI después de iniciar DEX en comparación con BZD sin DEX ($p=0.0263$)
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL	Análisis de los pacientes intubados de ambos grupos: reducción del 88,20% en el número promedio de días de intubación en el grupo que recibió DEX ($p=0,0073$). También se encontró disminución de incidencia de intubación en un 19.5% en el grupo que recibió DEX.
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	No descrito
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SAA	No descrito
EVENTOS ADVERSOS	La frecuencia cardíaca se controló mejor después de iniciar DEX, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el control de la presión arterial. Ocho de cada 23 pacientes tratados con DEX desarrolló bradicardia, de los cuales 1 fue sintomático y requirió interrupción de DEX.

Au T et al, de la Escuela de Medicina de Creighton, publicó un trabajo retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte sobre el uso de DEX en pacientes con SAA⁽⁷⁷⁾. El desenlace primario del fue determinar la eficacia (duración de estancia en UCI) y la seguridad (hipotensión, bradicardia) de tratamiento adyuvante de DEX en SAA en comparación con el uso convencional BZP para el tratamiento de SAA en pacientes en estado crítico⁽⁷⁷⁾. El desenlace secundario a evaluar fue el uso de BZP en ambos grupos.

Los criterios de inclusión fueron registros de pacientes mayores de 19 años hospitalizados por SAA en una UCI de un hospital universitario entre los años 2010 a 2013⁽⁷⁷⁾. No describen criterios de exclusión ni el análisis estadístico realizado (ver tabla 15)⁽⁷⁷⁾.

De los 200 registros incluidos en el estudio, 100 fueron de pacientes que recibieron tratamiento con BZD y terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA (grupo de casos) y 100 de pacientes que fueron tratados con BZD sin terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA (grupo control, ver tabla 15)⁽⁷⁷⁾

Tabla 16. Resultados de estudio Au T et al⁽⁷⁷⁾	
TÍTULO	A retrospective analysis of dexmedetomidine use for alcohol withdrawal syndrome in critical care patients
BRAZOS DEL ESTUDIO (Número de pacientes)	- Grupos de casos: pacientes que reciben tratamiento con BZD y terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA (n=100) - Grupo de controles: pacientes que reciben tratamiento con BZD sin terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA (n=100)
EDAD EN AÑOS	Promedio 49 años
GÉNERO, n (%)	Masculino: 94%
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA,	No descrito
DIAS DE ESTANCIA EN UCI	Grupo de casos: 3,75 días $\pm$ SD 0,22) Grupo de controles: 4,52 $\pm$ SD 0,23 días) $p = 0,017$
DIAS DE SAA	No descrito
DIAS DE IOT	No descrito
DOSIS DE BENZODIAZEPINA ADMINISTRADA	No descrita la dosis administrada. Señala que las dosis de lorazepam administradas en los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas después de ajustar por gravedad de la abstinencia.
MORTALIDAD	No descrito
CONTROL DE SAA	Los pacientes que recibieron DEX presentaron más días con SAA, y tenía más test CIWA realizados ($p= 0,003$)
EVENTOS ADVERSOS	Refieren que el grupo que recibió DEX tuvo complicaciones estadísticamente significativas más frecuentes ($p=0.01$), y aumento de los requisitos de fracción inspirada de oxígeno ($p= 0,002$).

8. Análisis y discusión

8.1 Análisis y discusión de los artículos revisados

El SAA es una enfermedad frecuente en los servicios de urgencias y el uso BZD ha sido la piedra angular durante décadas para su tratamiento porque previenen desarrollo de convulsiones, son útiles en el manejo de delirium tremens (DTs), controlan síntomas disautonómicos característicos del SAA y reducen mortalidad^(5, 27, 81, 82). Sin embargo, se han utilizado otros medicamentos como medidas coadyuvantes en el manejo de SAA dentro de los que se incluyen antipsicóticos, anticonvulsivantes, barbitúricos y aquellos con acción alfa 2 agonista como lo son clonidina y DEX^(1, 4, 81-83).

Existen varias publicaciones que sugieren que la DEX podría ser una terapia eficaz, segura y con beneficio clínico en pacientes con SAA que requieran manejo en UCI. Sin embargo, en esta revisión sistemática de la literatura solo 7 trabajos cumplieron con los criterios de inclusión descritos en la metodología, no presentaron criterios de exclusión y estuvieron disponibles para su revisión.

Muller SW et al⁽¹¹⁾ presenta un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo en se concluye que la diferencia en requerimiento de lorazepam después de inicio del estudio *versus* antes fue mayor en el grupo DEX comparado con el placebo a las 24 horas⁽¹¹⁾; y que la diferencia en requerimiento de lorazepam después de inicio del estudio *versus* antes fue mayor en el grupo DEX comparado con el placebo a las 24 horas (-56 mg vs. -8 mg, $p=0.037$)⁽¹¹⁾. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el uso acumulado de lorazepam por siete días entre DEX y placebo⁽¹¹⁾. Con respecto al control de SAA, el puntaje CIWA fue similar entre grupos DEX y placebo, lo que evidencia que no hubo diferencia en el control de SAA⁽¹¹⁾. En eventos adversos este estudio demostró que la bradicardia e hipotensión fueron más frecuentes en los grupos que recibieron DEX al compararse con el grupo placebo, sin embargo, la disminución de la frecuencia cardiaca > a 20 latidos minutos fue estadísticamente significativa con altas dosis de DEX⁽¹¹⁾.

El estudio de Muller SW et al⁽¹¹⁾ tiene un buen diseño metodológico, cuenta con un análisis estadístico adecuado y logró evaluar los desenlaces primarios y secundarios propuestos. Sin embargo, su metodología no fue diseñada para evaluar variables de interés como mortalidad, eventos adversos graves, días de SAA y días e incidencia de IOT. Se requiere de un estudio con una muestra de sujetos mucho mayor y con una metodología que permita evaluar estas variables, dada la baja mortalidad que tiene el SAA con un adecuado tratamiento. Siguiendo *El Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)*, realizó un análisis de sesgos en los estudios aleatorizados y no aleatorizados⁽⁴⁵⁾ (ver tabla 17 y 19)

Bielka K et al⁽²⁹⁾ también realizaron un ensayo clínico con un diseño metodológico y estadístico diferente al publicado por Muller SW et al. En este estudio no hubo cegamiento para el investigador y el comparador de la intervención fue el no aplicar placebo, DEX, ni otro medicamento diferente a terapia convencional de manejo de SAA. No es claro cómo se manejó el ciego del participante en el estudio ya que al no existir un medicamento control no habría enmascaramiento. En este estudio los autores concluyen que, en los pacientes con SAA, la adición de DEX a la terapia convencional con BZD

disminuyó el consumo de diazepam en 24 horas y la dosis acumulada de diazepam durante la estancia en UCI⁽²⁹⁾. No hubo diferencia estadísticamente significativa en estancia en UCI de ambos grupos, pero el grupo de intervención presentó menos días de hospitalización de forma significativa⁽²⁹⁾. No se identificaron eventos adversos graves y los eventos adversos más frecuentes observados fueron hipotensión, hipertensión y desaturación, pero sin diferencias estadísticamente significativas en los grupos de estudio. Por el contrario, si se observó mayor frecuencia de bradicardia en el grupo de intervención y mayor incidencia de taquicardia en el grupo control de forma significativa⁽²⁹⁾. Otras variables evaluadas por Bielka et al⁽²⁹⁾ fueron mejor control en sedación con DEX y mayor número de pacientes que requirieron bolos de rescate con haloperidol en el grupo control⁽²⁹⁾.

Tabla 17. Riesgo de sesgo para estudio de Muller SW		
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	“Los 24 participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir DEX 1.2 µg/kg/hr (dosis altas), DEX 0.4 µg/kg/hr (dosis bajas) o placebo a la terapia adyuvante para el manejo estándar y por protocolo de SAA”. No describen el método de aleatorización utilizado
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe con detalle método de aleatorización utilizado.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El estudio se describe como doble ciego y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	Bajo riesgo	El estudio se describe como doble ciego y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	El estudio se describe como doble ciego y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo)	Bajo riesgo	“específicamente, dos pacientes (2/8) del grupo de alto riesgo recibieron menos del 25% de la infusión objetivo dentro de las primeras 24 horas”. Según refiere los autores, los hallazgos de desenlace primario no fueron diferentes entre los análisis por intención a tratar y los modificados por protocolo
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo)	Bajo riesgo	No hubo pacientes faltantes entre los grupos a los siete días de seguimiento.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los análisis de los resultados incluyeron las variables de los desenlaces primarios y secundarios a evaluar.

Los autores de este estudio documentan que las limitaciones de este estudio fueron tener un diseño con cegamiento simple y ausencia de control con placebo⁽²⁹⁾. Por lo anterior no se puede asegurar que los cambios evaluados sean debidos a la propia intervención, a otras intervenciones o a factores no controlados. Este estudio no controla factores como

efecto Hawthorne o efecto placebo. Otra limitación de estudio fue en la evaluación de capacidad de comunicación con el medio en ambos grupos porque no se tuvo en cuenta que en los pacientes con delirium por SAA la herramienta validada para su evaluación es CIWA-Ar, la cual no se puede aplicar en el paciente con sedación profunda. El diseño del estudio no permitió evaluar variables de interés como mortalidad ni número de días que el paciente se encontraba en abstinencia de consumo de alcohol. En el análisis estadístico mencionan que por medio de Chi-cuadrado demostraron que todas las variables del estudio fueron discretas⁽²⁹⁾, sin embargo, es la naturaleza de la propia variable la que determina si esta es discreta o continua. Llama atención que previo al análisis definitivo, se retiraron pacientes ya aleatorizados que desarrollaron de DTs y no es claro por qué no se realizó análisis por intención a tratar. En la tabla 18 y 19 se evalúa riesgo de sesgos según recomendaciones de la colaboración Cochrane⁽⁴⁵⁾.

Tabla 18. Riesgo de sesgo para estudio de Bielka K et al		
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Bajo riesgo	“los pacientes elegibles fueron asignados en relación 1:1 en el grupo de intervención o en el de control, utilizando una asignación al azar en bloques de 4, usando un algoritmo de computadora” y “la aleatorización y el análisis de datos fue realizado por un miembro del equipo de investigadores con cegamiento”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	No se ocultó la asignación de la intervención
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Solo el equipo de aleatorización y de análisis de datos era ciegos, pero quienes hacían las mediciones en los pacientes y administraban las respectivas intervenciones no era ciegos y existe la probabilidad que las mediciones de resultados estén influidas por falta de cegamiento
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	Alto riesgo	Tanto los pacientes como quienes hacían las mediciones no eran ciegos y existe la probabilidad que las mediciones de resultados estén influidas por falta de cegamiento
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Alto riesgo	Solo el equipo de aleatorización y de análisis de datos era ciegos, pero quienes hacían las mediciones en los pacientes y administraban las respectivas intervenciones no era ciegos, por lo que existe probabilidad de sesgo de detección.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo)	Alto riesgo	“Delirium tremens se presentó en una paciente del grupo de intervención y en 4 pacientes del grupo control. Estos pacientes fueron excluidos del análisis debido a que no se logró suficiente control de los síntomas con la medicación del estudio”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo)	Alto riesgo	“Delirium tremens se presentó en una paciente del grupo de intervención y en 4 pacientes del grupo control. Estos pacientes fueron excluidos del análisis debido a que no se logró suficiente control de los síntomas con la medicación del estudio”
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Otra limitación de estudio fue en la evaluación de capacidad de comunicación con el medio en ambos grupos porque no se tuvo en cuenta que en los pacientes con delirium por SAA la herramienta validada para su evaluación es CIWA-Ar, la cual no se puede aplicar en el paciente con sedación profunda.

Tabla 19. Resumen de riesgo de sesgo en estudios aleatorizados ⁽⁴⁵⁾		
	Mueller SW et al	Bielka K et al
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	?	+
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	?	-
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	+	-
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	+	-
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	+	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo)	+	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo)	+	-
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	+	-
Bajo riesgo de sesgo + Alto riesgo de sesgo - Riesgo de sesgo incierto ?		
Criterios de evaluación de riesgo de sesgo basados en <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011</i> ⁽⁴⁵⁾		

Crispo AL et al⁽⁷⁹⁾ realizó un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo utilizando los registros de dos hospitales que tienen protocolos diferentes para manejo de SAA en UCI⁽⁷⁹⁾. Los autores concluyeron que los pacientes del grupo manejados sin infusión de DEX recibieron dosis acumulativa media significativamente mayor de BZD en equivalentes de lorazepam en comparación con el grupo que si recibió infusión de DEX⁽⁷⁹⁾. Sin embargo, los pacientes que recibieron DEX necesitaron más dosis intermitentes de BZD que el grupo que recibió infusión continua de BZD⁽⁷⁹⁾. Este resultado tiene el inconveniente que los protocolos de manejo de SAA son institucionales y por lo tanto se requiere evaluar el impacto de los mismos en el tratamiento de los pacientes⁽⁷⁹⁾. Además, deja la incertidumbre sobre si las dosis administradas de BZD obedecen más al protocolo institucional instaurado que a la respuesta clínica del paciente.

No se observó diferencias significativas entre la BZD y DEX en la ocurrencia del criterio de evaluación combinado, intubación orotraqueal o convulsiones⁽⁷⁹⁾. La mediana de las puntuaciones RASS después del inicio del fármaco del estudio fue similar entre los

grupos, aunque al parecer DEX logró sedación más profunda⁽⁷⁹⁾. Los eventos adversos tipo bradicardia e hipotensión fueron significativamente mayores en el DEX en comparación con el grupo de BZD⁽⁷⁹⁾. No hubo diferencia significativa en estancia hospitalaria ni en mortalidad al comparar los grupos.

Los autores de la publicación manifiestan que una limitación fue el hecho de que uno de los hospitales no contaba con Unidad de Cuidado Intermedio lo que puede llevar a un sesgo de mala clasificación⁽⁷⁹⁾. Otra limitación que se documentó en la publicación fue que el tamaño de muestra no permite excluir error tipo II, por lo que no se puede desaprobar totalmente el rol de DEX como medida protectora de IOT al compararse con BZD⁽⁷⁹⁾. Además, el uso de RASS para seguimiento de sedación y de respuesta clínica en no está validado para seguimiento de pacientes con SAA⁽⁷⁹⁾. Para el análisis del estudio, se decide evaluar si se tuvieron en cuenta variables que pueden disminuir la presencia de sesgos, utilizando algunas recomendaciones de la colaboración Cochrane (Ver tabla 20 y 25).

Tabla 20. Riesgo de sesgo en estudio no aleatorizado ni prospectivo para estudio de Crispo AL et al		
Comparación entre dos o más grupos	Si realizado	Se evaluaron los resultados clínicos en pacientes tratados por SAA grave en dos hospitales dentro de la misma red en la que se utilizan diferentes estrategias de tratamiento para SAA entre las instituciones. Uno de los hospitales tiene 181 camas en UCI y de forma rutinaria utilizan DEX como terapia adyuvante para manejo de SAA, mientras que el otro hospital tiene 249 camas en UCI y manejan SAA escalando dosis de BZD, pero sin usar DEX.
Asignación de los grupos por acción del azar	No realizado	La asignación sucedió por decisión o sistema aplicados por los investigadores; ya que los sujetos tratados en un hospital fueron “seleccionados” para recibir DEX, mientras que los sujetos de otro hospital se “seleccionaron” para recibir una intervención control.
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No realizado	No hay descripción del proceso de pareamiento realizado entre los pacientes incluidos por lo que no se puede determinar si los grupos de intervención fueron similares con respecto a factores pronósticos importantes
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	Si realizado	Los datos retrospectivos de los pacientes del grupo de intervención y del grupo control fueron tomados con los mismos criterios de intervalo de tiempo.
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	No realizado	Se compararon dos grupos ubicados en diferentes hospitales y la decisión de quienes recibieron la intervención y el control no se hizo de forma aleatoria
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No realizado	Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por los médicos a cargo siguiendo un protocolo propio de cada institución y por lo tanto no elementos suficientes para determinar grado de uniformidad entre las intervenciones.
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No realizado	No se describe factores que permitan definir por qué unos pacientes asistieron al centro en donde se utilizó DEX y el otro grupo de pacientes asistieron al centro en donde no se usó DEX

Al evaluar los grupos, llama atención que, en variables demográficas como edad, raza, lugar de hospitalización durante estancia, dosis de BZD y de antipsicóticos recibidos previo al inicio de estudio presentaron diferencias significativas lo que sugiere que los grupos de evaluación no son homogéneos⁽⁷⁹⁾.

VanderWeide LA⁽⁸⁰⁾ realizó un estudio de cohorte retrospectivo en donde evaluó el impacto del uso temprano de DEX en la dosis de BZD utilizadas para el manejo de SAA⁽⁸⁰⁾. Los autores concluyen que la diferencia en requerimiento de BZD después de inicio del estudio versus antes fue significativamente mayor en el grupo DEX comparado con el grupo control en un intervalo de 12 horas⁽⁸⁰⁾. Sin embargo no se presentó diferencia estadísticamente significativa en un intervalo de 24 horas⁽⁸⁰⁾. Las cohortes evaluadas tampoco presentaron diferencias significativas en casos de IOT, estancia en UCI ni en estancia hospitalaria. Tampoco se presentó diferencias significativas en puntaje CIWA-Ar entre el grupo que recibió DEX versus el grupo control⁽⁸⁰⁾.

La presencia de bradicardia como evento adverso, fue significativamente más frecuente en el grupo que recibió DEX⁽⁸⁰⁾. Aunque en este estudio se evidencia cambios significativos en dosis de BZD dentro de las primeras 12 horas de inicio de DEX, no se demostró beneficio clínico en el uso de DEX.

El estudio puede presentar sesgo de medición ya para comparar el grupo que recibió DEX versus el control se estipuló un punto de inflexión con el fin de determinar en cada grupo los cambios en dosis de BZD dentro de las primeras 12 horas, sin embargo los mismo autores señalan que este método no está validado⁽⁸⁰⁾. También puede presentar sesgo de selección ya que los pacientes se eligieron de acuerdo a la exposición de interés (ver tabla 21 y 25).

Los trabajos revisados Au T et al⁽⁷⁷⁾, Kachalia A et al⁽⁷⁸⁾ y Brink H et al⁽⁷⁶⁾ carecen de información relevante para análisis debido a que son publicaciones disponibles en forma de “abstract” y hacen parte de los registros de poster y resúmenes de trabajos presentados en congresos y encuentros académicos.

Brink H et al⁽⁷⁶⁾ realizaron un estudio de casos y controles retrospectivo con el fin de comparar el uso DEX como terapia adyuvante versus el uso habitual de BZD en el manejo de SAA⁽⁷⁶⁾. Según los resultados publicados los pacientes que recibieron DEX para SAA no mostraron diferencias en la duración de ventilación mecánica al compararse con el grupo control⁽⁷⁶⁾ y se presentó menor uso de BZD en grupo de casos que en el grupo control⁽⁷⁶⁾. En la publicación no hay claridad de datos demográficos, análisis estadístico ni de eventos adversos por lo que no es clara la seguridad de los sujetos en el estudio. Mencionan que la selección de pacientes se realizó primero con los pacientes del grupo caso y posteriormente se aparearon con controles según edad (con una diferencia no mayor a 5 años) y sexo⁽⁷⁶⁾. Este trabajo fue el único de los analizados que reporta variables relacionadas con los días de duración de SAA, como por ejemplo tiempo de no consumo de alcohol y niveles de alcoholemia al ingreso.

No se aclara criterios de exclusión y por lo tanto no se puede descartar sesgos de selección o de mala clasificación (ver tabla 22 y 25). Además, no hay claridad en la causa

que llevó a los pacientes a requerir ventilación mecánica. El estudio al parecer cumplió con su objetivo primario, sin embargo, no se cuenta con información suficiente para ser evaluado.

Tabla 21. Riesgo de sesgo en estudio no aleatorizado ni prospectivo para estudio de VanderWeide LA et al		
Comparación entre dos o más grupos	Si realizado	Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo controlado en donde se evalúa cambios de dosis acumulativa de BZD con la administración temprana de DEX. Para comparar los registros de pacientes que recibieron DEX con los que no, se determinó el concepto de punto de inflexión. En el caso del grupo que recibió DEX el punto de inflexión fue el momento en el que los pacientes reciben DEX. En el grupo control el punto de inflexión lo definen como el momento inicial en donde se presenta la máxima disminución de dosis de BZD durante el tratamiento de SAA
Asignación de los grupos por acción del azar	No realizado	La asignación sucedió por decisión o sistema aplicados por los investigadores. No se especifica los criterios que tuvieron en cuenta los médicos tratantes para administrar o no DEX en pacientes.
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No realizado	No hay descripción del proceso de pareamiento realizado entre los pacientes incluidos por lo que no se puede determinar si los grupos de intervención fueron similares con respecto a factores pronósticos importantes
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	Si realizado	Los datos retrospectivos de los pacientes del grupo de intervención y del grupo control fueron tomados con los mismos criterios de intervalo de tiempo.
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	Si realizado	Los dos grupos de pacientes pertenecen a un mismo centro de atención y los grupos corresponden a pacientes que estuvieron hospitalizados en una misma área del hospital. No hubo diferencias significativas entre los grupos.
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No es claro	Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por los médicos a cargo, pero sin establecer criterios claros para administrar o no DEX y por lo tanto no elementos suficientes para determinar grado de uniformidad entre las intervenciones.
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No es claro	No se cuenta con información suficiente que permita determinar si en el abordaje clínico, las preferencias de los pacientes fueron tomadas en cuenta para asignar el grupo de intervención y el grupo control.

Kachalia A et al⁽⁷⁸⁾ presentó un estudio de casos y controles en donde los resultados de este estudio sugieren que la terapia con DEX para el tratamiento de SAA genera menor estancia hospitalaria y en UCI, reduce días de intubación y aumenta riesgo de bradicardia⁽⁷⁸⁾. El objetivo primario era evaluar duración de ventilación mecánica entre los grupos y reportan resultados al respecto⁽⁷⁸⁾; pero los datos suministrados no son suficientes para evaluar el cociente de la probabilidad de ocurrencia de un evento entre la posibilidad de no ocurrencia. En eficacia no se evalúa respuesta clínica del SAA en ambos grupos, ni mencionan dosis de BZD utilizadas en ambos grupos. No se describen

criterios de exclusión, edad promedio de pacientes, ni sexo. No especifican que criterios fueron usados para utilizar en el análisis estadístico ANOVA o *t* de Student. Al no describir criterios de inclusión se desconoce si la causa de ventilación mecánica en los pacientes estuvo directamente relacionada con SAA o con otras enfermedades. Esto adquiere relevancia en el hecho de que no es claro si el uso de DEX en algunos pacientes fue para manejo de SAA o para estabilizar pacientes que a pesar de dosis altas de BZD no se lograba el efecto clínico deseado (ver tabla 23 y 25).

Tabla 22. Riesgo de sesgo en estudio no aleatorizado ni prospectivo para estudio de Brink H et al		
Comparación entre dos o más grupos	Si realizado	Desarrollaron un estudio de casos y controles retrospectivo con el fin de comparar el uso DEX como terapia adyuvante con el uso usual de BZD en el manejo de SAA. Se incluyeron en total 28 registros de los cuales 14 eran sobre pacientes con SAA y ventilación mecánica que recibieron terapia adyuvante de DEX. Los 14 restantes eran de pacientes con SAA y ventilación mecánica que no recibieron DEX como terapia adyuvante.
Asignación de los grupos por acción del azar	No realizado	Mencionan que la selección de pacientes se realizó primero con los pacientes del grupo caso y posteriormente se aparearon con controles según edad. No se especifica los criterios que tuvieron en cuenta los médicos tratantes para administrar o no DEX en pacientes.
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No realizado	No hay descripción del proceso de pareamiento realizado entre los pacientes incluidos por lo que no se puede determinar si los grupos de intervención fueron similares con respecto a factores pronósticos importantes
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	No es claro	No se especifica el intervalo de tiempo, fechas o datos que permitan determinar si los grupos analizados eran similares o no en intervalos de tiempo.
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	No es claro	No es claro si los pacientes pertenecen a una misma área de estancia hospitalaria ni registro de condiciones asociadas a lugar de estancia hospitalaria.
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No es claro	Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por los médicos a cargo, pero sin establecer criterios claros para administrar o no DEX y por lo tanto no elementos suficientes para determinar grado de uniformidad entre las intervenciones.
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No es claro	No se cuenta con información suficiente que permita determinar si en el abordaje clínico, las preferencias de los pacientes fueron tomadas en cuenta para asignar el grupo de intervención y el grupo control.

La publicación Au T et al⁽⁷⁷⁾ es un resumen de un trabajo presentado en un encuentro académico en octubre 2014 sobre un estudio retrospectivo de casos y controles anidado con una cohorte sobre el uso de DEX en pacientes con SAA⁽⁷⁷⁾. Los autores concluyen que DEX, cuando se añade al régimen estándar de BZP, puede reducir efectivamente duración de la estancia en la UCI para el tratamiento de SAA⁽⁷⁷⁾; pero su uso no desencadenó diferencias significativas en dosis de lorazepam (cuando los datos se

ajustaron según la gravedad SAA) e incluso presentaron más días de SAA grave y más valoraciones con la herramienta CIWA-Ar⁽⁷⁷⁾.

Aunque esta es la publicación que incluye más registros de pacientes (200 en total), no menciona criterios de exclusión, análisis estadístico realizado, dosis de lorazepam utilizadas ni tiempo de estancia hospitalaria. No describen de forma detallada eventos adversos. El objetivo primario del estudio se cumplió a determinar tiempo de estancia en la UCI entre los grupos, sin embargo, no queda claro porque variables como tiempo de duración SAA y tiempo de hospitalización no se tomaron en cuenta como variables de eficacia. Aunque el desenlace de seguridad fue evaluado, y en los resultados se documenta que el grupo que recibió DEX presentó más complicaciones, no refieren cuales fueron los criterios o las variables utilizadas para evaluar efectos adversos y tampoco hay referencia de eventos adversos serios por lo que se concluye que la falta de datos no permite evaluar cumplimiento del objetivo de evaluación de seguridad propuesto (ver tabla 24 y 25).

Tabla 23. Riesgo de sesgo en estudio no aleatorizado ni prospectivo para estudio de Kachalia A et al		
Comparación entre dos o más grupos	Si realizado	Realizó un estudio de casos y controles para evaluar la seguridad y eficacia del uso de DEX en el manejo adyuvante de SAA. Se incluyeron un total de 53 registros de los cuales 23 eran de pacientes que recibieron BZD y DEX para tratamiento de SAA y 30 pertenecían a pacientes que no recibieron DEX durante el tratamiento convencional de SAA con BZD
Asignación de los grupos por acción del azar	No realizado	La asignación sucedió por decisión o sistema aplicados por los investigadores. No se especifica los criterios que tuvieron en cuenta los médicos tratantes para administrar o no DEX en pacientes.
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No realizado	No hay descripción del proceso de pareamiento realizado entre los pacientes incluidos por lo que no se puede determinar si los grupos de intervención fueron similares con respecto a factores pronósticos importantes
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	Si realizado	Se especifica que los registros de los pacientes analizados pertenecían a una misma sala de UCI que cumplían criterios de inclusión y que fueron hospitalizados entre enero de 2008 y diciembre de 2012
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	Si realizado	Los dos grupos de pacientes pertenecen a un mismo centro de atención y los grupos corresponden a pacientes que estuvieron hospitalizados en una misma área del hospital. No hubo diferencias significativas entre los grupos.
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No es claro	Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por los médicos a cargo, pero sin establecer criterios claros para administrar o no DEX y por lo tanto no elementos suficientes para determinar grado de uniformidad entre las intervenciones.
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No es claro	No se cuenta con información suficiente que permita determinar si en el abordaje clínico, las preferencias de los pacientes fueron tomadas en cuenta para asignar el grupo de intervención y el grupo control.

Tabla 24. Riesgo de sesgo en estudio no aleatorizado ni prospectivo para estudio de Au T et al		
Comparación entre dos o más grupos	Si realizado	Publicó un trabajo retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte sobre el uso de DEX en pacientes con SAA. De los 200 registros incluidos en el estudio, 100 fueron de pacientes que recibieron tratamiento con BZD y terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA (grupo de casos) y 100 de pacientes que fueron tratados con BZD sin terapia adyuvante con DEX para manejo de SAA
Asignación de los grupos por acción del azar	No realizado	La asignación sucedió por decisión o sistema aplicados por los investigadores. No se especifica los criterios que tuvieron en cuenta los médicos tratantes para administrar o no DEX en pacientes.
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No realizado	No hay descripción del proceso de pareamiento realizado entre los pacientes incluidos por lo que no se puede determinar si los grupos de intervención fueron similares con respecto a factores pronósticos importantes
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	Si realizado	Se especifica que los registros de los pacientes analizados pertenecían a una misma sala de UCI de 25 camas que cumplían criterios de inclusión y que fueron hospitalizados entre enero de 2010-2013
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	No es claro	Los dos grupos de pacientes pertenecen a un mismo centro de atención y los grupos corresponden a pacientes que estuvieron hospitalizados en una misma área del hospital. Refieren que las características de los grupos fueron similares; sin embargo, no reportan cuales fueron las características evaluadas ni resultados
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No es claro	Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por los médicos a cargo, pero sin establecer criterios claros para administrar o no DEX y por lo tanto no elementos suficientes para determinar grado de uniformidad entre las intervenciones.
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No es claro	No se cuenta con información suficiente que permita determinar si en el abordaje clínico, las preferencias de los pacientes fueron tomadas en cuenta para asignar el grupo de intervención y el grupo control.

8.2 Limitaciones de la revisión sistemática.

La DEX es un medicamento de amplio uso en servicios de UCI por su seguridad, facilidad en sedación, menor riesgo de falla respiratoria y menor duración de IOT al compararse con otros sedantes. Todo lo anterior tiene múltiples estudios y revisiones sistemáticas que lo respaldan. Sin embargo, en el contexto de SAA la DEX ha sido una estrategia terapéutica que ha tenido un proceso de evaluación reciente lo que hace que las publicaciones al respecto sean escasas. Esto se evidencia en los resultados de la presente revisión sistemática, ya que solo dos artículos son experimentos controlados y capaces de comprobar hipótesis causales. Los ensayos clínicos evaluados tienen el inconveniente de ser muy heterogéneo porque, aunque el desenlace primario evaluado es similar, la metodología para evaluarlo fue diferente. La dosis, forma titulación y tipo de

BZD de los grupos fue diferente en los estudios; la dosis de DEX también fue distinta entre los estudios y mientras que en un estudio se utilizó placebo como comparador, en el otro el comparador fue no administrar el medicamento a evaluar por lo que su naturaleza de ensayo clínico tiende a ser más de tipo cuasi-experimental.

Tabla 25. Resumen de riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados⁽⁴⁵⁾					
	Crispo AL et al	Vander Weide LA et al	Brink H et al	Kachalia A et al	Au T et al
Comparación entre dos o más grupos	Si	Si	Si	Si	Si
Asignación de los grupos por acción del azar	No	No	No	No	No
Adecuado control de factores de confusión (sesgo de selección)	No	No	No	No	No
El reclutamiento de los grupos analizados fue contemporáneo	Si	Si	?	Si	Si
Hubo uniformidad en la ubicación de los grupos analizados	No	Si	?	Si	?
Hubo uniformidad en decisiones de tratamiento	No	?	?	?	?
Hubo uniformidad en preferencias de tratamiento del paciente	No	?	?	?	?
Si fue realizado	Si	No fue realizado	No	No es claro realización	?
Criterios de evaluación de riesgo de sesgo basados en <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011</i> ⁽⁴⁵⁾					

Otra limitación es que 3 de los 7 estudios que cumplieron criterios de inclusión y no cumplieron criterios de exclusión estaban disponibles solo en forma de resumen por lo que se desconoce información relevante para realizar un análisis adecuado. Por ejemplo, en el estudio de Au T⁽⁷⁷⁾ se incluyeron 200 registros de pacientes y sus resultados sugieren que el uso coadyuvante de DEX puede reducir estancia en UCI, sin embargo, al desconocer análisis estadístico realizado sus resultados no son evaluables de forma adecuada. Además, hubo 2 artículos que no fueron posibles obtener en texto completo a pesar de los esfuerzos realizados por los autores y del apoyo dado por el servicio de biblioteca de la Universidad del Rosario. Uno de los artículos era una revisión sistemática estrechamente relacionada con la pregunta de investigación propuesta.

De los registros encontrados en la bases de datos, en Colombia solo se ha realizado un caso clínico relacionado con la pregunta de investigación⁽⁷¹⁾, por lo que salvo esa publicación no hay datos en nuestro medio sobre el tema.

8.3 Discusión de los resultados de los estudios.

Mueller SW⁽¹¹⁾, VanderWeide LA⁽⁸⁰⁾, Bielka K⁽²⁹⁾, Kachalia A⁽⁷⁸⁾ y Crispo AL⁽⁷⁹⁾ evaluaron estancia hospitalaria y solo el estudio de Bielka K⁽²⁹⁾ reportó disminución significativa de la estancia hospitalaria con el uso de DEX. Hasta el momento la mayoría de la evidencia encontrada afirma que el uso de DEX como terapia coadyuvante en el manejo de SAA no altera de forma significativa estancia hospitalaria sin embargo se requiere de más estudios para conformar o descartar esta hipótesis ya que la evidencia encontrada no es concluyente al respecto.

Mueller SW⁽¹¹⁾, VanderWeide LA⁽⁸⁰⁾, Bielka K⁽²⁹⁾, Kachalia A⁽⁷⁸⁾ Brink H⁽⁷⁶⁾ y Au T⁽⁷⁷⁾ analizaron la estancia en UCI y solo Kachalia A⁽⁷⁸⁾ y Au T⁽⁷⁷⁾ encontraron en sus resultados que el uso de DEX reduce el tiempo de estancia en UCI de forma significativa. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones que impiden evaluar de forma adecuada esta variable por lo que se concluye que hasta el momento el uso coadyuvante de DEX no ha demostrado disminuir la estancia en UCI y se requieren más estudios prospectivos al respecto.

Solo en el estudio de Brink H⁽⁷⁶⁾ evaluó el tiempo de duración de SAA al tener en cuenta en los registros el tiempo en el los pacientes no habían consumido alcohol y alcoholemia al ingreso, sin embargo no hay reporte sobre evaluación de los días en que los pacientes duraron en SAA, por lo tanto se considera que no hay estudios que analicen esta variable.

En los estudios de VanderWeide LA⁽⁸⁰⁾, Crispo AL⁽⁷⁹⁾, Kachalia A⁽⁷⁸⁾ y Brink H⁽⁷⁶⁾ el tiempo de IOT fue evaluado y solo en el estudio de Kachalia A⁽⁷⁸⁾ se encontró que la terapia coadyuvante con DEX en SAA disminuye tiempo e incidencia de IOT. Aunque la mayoría de los estudios sugiere que el uso de DEX no altera en tiempo de IOT en pacientes con SAA estos trabajos no tiene la capacidad de comprobar hipótesis causales y por lo tanto se considera que no hay evidencia adecuada al respecto.

Salvo el trabajo de Kachalia A⁽⁷⁸⁾, en todos los artículos se evaluaron cambios en dosis acumulada de BZD. En los ensayos clínicos de Mueller SW⁽¹¹⁾ y Bielka K⁽²⁹⁾ se encontró que a las 24 horas de uso de DEX se disminuye de forma significativa las dosis de BZD, pero a los 7 días de inicio de DEX no hay diferencias significativas en dosis acumulada de BZD. Por lo anterior se considera que existe evidencia suficiente que demuestra que el uso de DEX como terapia coadyuvante de SAA si disminuye de forma significativa las dosis administradas de BZD durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Con respecto al control clínico de SAA, en los ensayos clínicos de Mueller SW⁽¹¹⁾, y Bielka K⁽²⁹⁾ no hay evidencia suficiente que demuestre que con el uso de DEX como terapia adyuvante presente diferencias significativas en la escala CIWA-Ar y por lo tanto no habría beneficio en el uso de DEX para el control clínico de SAA.

Los diseños metodológicos de las publicaciones evaluadas no tenían por objetivo evaluar mortalidad y por lo tanto se requiere de estudios prospectivos con un número mayor de pacientes para analizar esta variable, ya que el SAA con adecuado tratamiento tienen una tasa de mortalidad baja.

En el análisis de desenlace de seguridad de los estudios, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en incidencia de eventos adversos serios. Bradicardia e hipotensión fueron los eventos adversos más reportados y se requiere de más estudios que permitan concluir si existe mayor o menor riesgo de presentar estos eventos en pacientes con SAA. Los estudios no reportan que con el uso coadyuvante de DEX se presente menor incidencia en eventos adversos en el tratamiento convencional de SAA.

Solo un estudio (Mueller SW et al) cuenta con un diseño metodológico adecuado y de bajo riesgo de sesgos. El estudio de Bielka K et al a pesar de ser aleatorizado, su naturaleza cuasi-experimental no permite controlar sesgos de selección, realización, detección, desgaste y notificación. Con respecto a los estudios no aleatorizados ninguno controla sesgo de confusión y la mayoría no cuenta con información suficiente sobre uniformidad en grupos respecto a ubicación de los registros y decisiones en tratamiento instaurado. Se requiere de más estudios experimentales, aleatorizados, doble ciego y con diseño metodológico que permitan evaluar la efectividad y seguridad de la DEX en el manejo coadyuvante de SAA.

8.3.1 Dificultades para el desarrollo de un meta-análisis

De los siete estudios que cumplieron criterios de inclusión y no cumplieron criterios de exclusión solo dos fueron prospectivos, aleatorizados y experimentales; solo uno fue doble ciego y utilizó como comparador un placebo mientras que, en el otro, el control fue no aplicar sustancias diferentes al tratamiento convencional de SAA. En ambos estudios existen diferencias en metodología, desenlaces evaluados y seguimiento de eventos adversos que impiden realizar un análisis estadístico del conjunto. Los 5 estudios restantes son descriptivos analíticos, no aleatorizados, sin control adecuado de sesgos de confusión y con diseños metodológicos heterogéneos. Algunos de ellos tienen déficit de información relevante por lo que no es posible realizar un adecuado análisis de la validez interna de los mismos.

Dada las dificultades mencionadas, en el momento no es posible realizar un meta-análisis adecuado con los estudios evaluados.

9. Conclusiones y recomendaciones

En el SAA, la piedra angular del tratamiento es el uso de BZD; sin embargo, en algunos casos no son suficientes debido a tolerancia cruzada y pobre respuesta terapéutica. El uso de dosis altas de BZD aumenta el riesgo de delirium, depresión respiratoria, ventilación mecánica, mayor estancia hospitalaria y síndrome de abstinencia a BZD. Por lo anterior siempre ha existido la necesidad de encontrar otras estrategias terapéuticas que permitan disminuir requerimientos de BZD y morbilidad en SAA.

Dentro de las manifestaciones clínicas del SAA se destaca los estados hiperadrenérgicos y de delirium por lo que medicamentos con acción agonista en receptores alfa-2 adrenérgicos pueden tener un papel importante en el tratamiento. DEX es un medicamento alfa 2 agonista altamente selectivo que ha mostrado ser útil en anestesia y en cuidado intensivo para lograr adecuada sedación sin pérdida de conciencia, disminuir tiempo de ventilación mecánica invasiva y manejar pacientes con tolerancia o fracaso terapéutico a otros sedantes. Se ha utilizado de manera coadyuvante en el tratamiento de SAA, sin embargo, los pocos estudios realizados al respecto no han sido concluyentes ni homogéneos.

En los siete estudios analizados solo dos son de naturaleza experimental y determinan que el uso de DEX como terapia coadyuvante en el manejo de SAA tiene significancia clínica y estadística para disminuir dosis de BZD en las primeras 24 horas de tratamiento; pero no demostraron tener un beneficio clínico en estancia hospitalaria, estancia UCI, control de SAA evaluado por CIWA-Ar, ni en incidencia o duración de IOT. En ambos estudios no se logró determinar que los beneficios del uso de DEX como terapia coadyuvante superan de forma importante el riesgo de efectos adversos serios y no serios.

En los estudios no aleatorizados existe consenso que relaciona el uso de DEX con menores dosis de BZD de forma temprana; sin embargo, al ser estudios observacionales no controlan sesgo ni azar, dependen de la calidad de la historia clínica y no proporcionan adecuada evidencia causa-efecto. Estos estudios tampoco demostraron que el uso de DEX tiene un beneficio clínico en estancia hospitalaria, estancia UCI ni en control de SAA.

Dado la poca evidencia sobre el uso de DEX como terapia coadyuvante en el tratamiento de SAA, se requiere de más ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo ya que hasta el momento no hay evidencia suficiente que permita determinar beneficio clínico del uso rutinario de DEX en el manejo coadyuvante de SAA. Además, al no existir evidencia del uso de DEX en SAA en reducción de necesidad de VMI, estancia en UCI ni de estancia hospitalaria no se puede concluir que el uso de este medicamento reduzca costos de atención hospitalaria a corto ni a largo plazo. El único beneficio clínico demostrado con el uso de DEX ha sido disminución de dosis de BZD en las primeras 24 horas lo cual no representa beneficios en costos ya que, a diferencia de DEX, las BZD son medicamentos de bajo costo.

9.1 Recomendaciones.

- Las BZD continúan siendo la piedra angular en el manejo de SAA, no se recomienda usar DEX como monoterapia para manejo de SAA.
- Dado el riesgo de eventos adversos, no se recomienda el uso de DEX en paciente sin adecuada monitorización y vigilancia estricta.
- No se recomienda el uso de DEX de forma rutinaria en pacientes con SAA.
- Se recomienda usar DEX solo en casos en el que exista evidencia de tolerancia cruzada o fallo terapéutico a BZD; o pobre control de delirium y síntomas adrenérgicos a pesar del uso de dosis altas de BZD.
- No se recomienda usar de forma rutinaria en pacientes con DTs.

10. Bibliografía

1. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):549-85.
2. Gold J, Nelson L. Ethanol withdrawal. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical,; 2011. p. 1134-40.
3. Friedmann PD. Clinical practice. Alcohol use in adults. *N Engl J Med.* 2013;368(4):365-73.
4. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J.* 2013;22(2):100-8.
5. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6)
6. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3)
7. Guglielminotti J, Maury E, Alzieu M, Delhotal Landes B, Becquemont L, Guidet B, et al. Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion after routine doses of clorazepam for alcohol withdrawal syndrome. *Intensive Care Med.* 1999;25(12):1435-6.
8. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(1):3-6.
9. Gregorette C, Moglia B, Pelosi P, Navalesi P. Clonidine in perioperative medicine and intensive care unit: more than an anti-hypertensive drug. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):799-814.
10. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, Nelson S, Dierkhising RA, Bauer PR. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014;29(2):298-302.
11. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1131-9.
12. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet.* 2011;377(9783):2093-102.
13. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009;373(9682):2223-33.
14. Wang YP, Andrade LH. Epidemiology of alcohol and drug use in the elderly. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26(4):343-8.
15. Gobierno Nacional de la República de Colombia. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia - 2013. En; Ministerio de Justicia. Bogotá 2013.
16. de Wit M, Jones DG, Sessler CN, Zilberberg MD, Weaver MF. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest.* 2010;138(4):994-1003.
17. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):12.
18. Muzyk AJ, Kerns S, Brudney S, Gagliardi JP. Dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: rationale and current status of research. *CNS Drugs.* 2013;27(11):913-20.

19. Llano MC, Campuzano M. La chicha, una bebida fermentada a través de la historia: Instituto Colombiano de Antropología; 1994.
20. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®): American Psychiatric Publishing; 2013.
21. Yip L. Ethanol. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Ninth ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 1115-28.
22. Cuesta JD, Restrepo AM. Síndrome de abstinencia alcohólica. In: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE, editors. Toxicología clínica. 1 ed. Colombia: CIB Corporacion para Investigacion Biologica; 2010.
23. Olsen RW, Spigelman I. GABAA Receptor Plasticity in Alcohol Withdrawal. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
24. Reynolds PM, Mueller SW, MacLaren R. A comparison of dexmedetomidine and placebo on the plasma concentrations of NGF, BDNF, GDNF, and epinephrine during severe alcohol withdrawal. *Alcohol*. 2015;49(1):15-9.
25. Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Saugel B, et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal--predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol*. 2011;46(4):427-33.
26. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 1989;84(11):1353-7.
27. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. A Review of the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016.
28. Tolonen J, Rossinen J, Alho H, Harjola VP. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med*. 2013;20(6):425-7.
29. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1).
30. Albertson TE, Chenoweth J, Ford J, Owen K, Sutter ME. Is It Prime Time for Alpha2-Adrenoceptor Agonists in the Treatment of Withdrawal Syndromes? *J Med Toxicol*. 2014;10(4):369-81.
31. Hoffman BB, Williams FM. Adrenergic Pharmacology. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, editors. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Third ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 132-46.
32. Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: selective i(1) -imidazoline receptors activation. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):209-16.
33. Muzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, Chilipko A. Role of alpha2-agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):649-57.
34. DeMuro JP, Botros DG, Wirkowski E, Hanna AF. Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: A retrospective case series. *J Anesth*. 2012;26(4):601-5.
35. Prommer E. Review article: dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(4):276-83.
36. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93(2):382-94.

37. Mohorn PL, Vakkalanka JP, Rushton W, Hardison L, Woloszyn A, Holstege C, et al. Evaluation of dexmedetomidine therapy for sedation in patients with toxicological events at an academic medical center. *Clin Toxicology*. 2014;52(5):525-30.
38. Rayner SG, Jepsen S, Peng H, Broccard AF. Dexmedetomidine to treat severe alcohol withdrawal refractory to benzodiazepines. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(1).
39. Abdulmajeed F, Carpenter M, Boutros N. Dexmedetomidine (DEX) as a monotherapy in treating delirium tremens (DTs). *Chest*. 2013;144(4).
40. Jackson F, Cooper T, Medina-Garcia L, Williamson T, Shashikumar S, Carlson R. Evolving management of alcohol withdrawal syndrome (AWS): Impact on ICU course and complications. *Critical Care Medicine*. 2012;40(12):286-7.
41. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs*. 2014;28(5):401-10.
42. Hospira®. Product Information: Precedex(TM) intravenous injection, dexmedetomidine HCl intravenous injection. Lake Forest, IL 60045 USA: Hospira, Inc. (per FDA); 2013.
43. Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2012;56(3):167-71.
44. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(1):33-42.
45. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
46. Dabrow Woods A, 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. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(1):224-52.
47. Belka KY. Application of dexmedetomidin for sedation of patients in alcohol withdrawal state in the ICU. *Klin Khir*. 2015(7):62-4.
48. Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(12):1336-42.
49. Wong A, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Review of adjunctive dexmedetomidine in the management of severe acute alcohol withdrawal syndrome. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2015;41(5):382-91.
50. Awissi DK, Lebrun G, Fagnan M, Skrobik Y. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2013;41(9 SUPPL.1):S57-S68.
51. Savel RH, Kupfer Y. Using dexmedetomidine as adjunctive therapy for patients with severe alcohol withdrawal syndrome: Another piece of the puzzle. *Critical Care Medicine*. 2014;42(5):1298-9.
52. Abbruscato A, Baron J, Wang S, DeMuro J. Use of dexmedetomidine for treatment of alcohol withdrawal syndrome: Review of the current literature. *OA Alcohol*. 2014;2(2).
53. Lucyk S, Hoffman RS, Nelson LS. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med*. 21. England 2014. p. 389-90.

54. Slim J. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Journal of Emergency Medicine*. 2014;47(2):254.
55. Demuro JP, Wirkowski E, Hanna AF. Response to "benzodiazepine misadventure in acute alcohol withdrawal: The transition from delirium tremens to ICU delirium". *Journal of Anesthesia*. 2013;27(1):137-8.
56. Johnson MT, Yamanaka TT, Fraidenburg DR, Kane SP. Benzodiazepine misadventure in acute alcohol withdrawal: The transition from delirium tremens to ICU delirium. *Journal of Anesthesia*. 2013;27(1):135-6.
57. Lizotte RJ, Kappes JA, Bartel BJ, Hayes KM, Lesselyoung VL. Evaluating the effects of dexmedetomidine compared to propofol as adjunctive therapy in patients with alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol*. 2014;6:171-7.
58. Hodgman T, Teevan C. Use of adjunctive dexmedetomidine for alcohol withdrawal in a large community ICU. *Critical Care Medicine*. 2013;41(12):A237.
59. Smith A, Cwik J, Stone A. Dexmedetomidine as an adjunctive agent in the management of alcohol withdrawal in critically ill. *Critical Care Medicine*. 2013;41(12):A218-A9.
60. Amusina O, Zell-Kanter M, Clouse A, Leikin JB. Dexmedetomidine as an adjunct in patients undergoing treatment for ethanol withdrawal in the critical care setting. *Clin Toxicology*. 2012;50(7):579-80.
61. Foster C, Mueller S, Vanderweide L, Kiser T, Fish D, MacLaren R. Addition of dexmedetomidine to the standard of care for severe alcohol withdrawal. *Crit Care Med*. 2012;40(12):23.
62. Grelle JL, King SE, Haase KK. Dexmedetomidine as adjunctive therapy in alcohol withdrawal syndrome patients in an intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):e191.
63. Vijayakumar DG, Kumaran SS, Jena N. Dexmedetomidine as an adjunct in patients undergoing treatment for ethanol withdrawal in the critical care setting. *Indian Journal of Crit Care Med*. 2014;18:S62.
64. Muzyk AJ, Revollo JY, Rivelli SK. The use of dexmedetomidine in alcohol withdrawal. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 24. United States 2012. p. E45-6.
65. Tamada N, Matsuzaki S, Matsuda T, Yamaguchi Y. Use of dexmedetomidine in a critically ill patient with hyperactive delirium: A case report. *Masui*. 2012;61(10):1108-11.
66. Dailey RW, Leatherman JW, Sprenkle MD. Dexmedetomidine in the management of alcohol withdrawal and alcohol withdrawal delirium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1).
67. Peterson LK, Wiegand T. Dexmedetomidine as effective adjunctive agent in the treatment of a patient with severe alcohol and benzodiazepine withdrawal. *Clin Toxicology*. 2011;49(6):543.
68. Darrouj J, Puri N, Prince E, Lomonaco A, Spevetz A, Gerber DR. Dexmedetomidine infusion as adjunctive therapy to benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacoth*. 2008;42(11):1703-5.
69. Bamgbade OA. Dexmedetomidine for peri-operative sedation and analgesia in alcohol addiction. *Anaesthesia*. 2006 Mar;61(3):299-300.
70. Rovasalo A, Tohmo H, Aantaa R, Kettunen E, Palojoiki R. Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006 Jul-Aug;28(4):362-3.
71. Duenas C, Serpa A, Caez C, Ortiz-Ruiz G. Dexmedetomidina como tratamiento coadyuvante en pacientes con síndrome de abstinencia por alcohol- delirium tremens. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2011;11(2):100-2.

72. Harris ZM, Alonso A, Kennedy TP. Adrenergic Inhibition with Dexmedetomidine to Treat Stress Cardiomyopathy during Alcohol Withdrawal: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016:9.
73. Clark BJ, Moss M, Overdier KH, Keniston A, Burnham EL, Doody M, et al. Dexmedetomidine as an adjunctive therapy for critically ill patients with severe alcohol withdrawal syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185.
74. Mazanikov M, Udd M, Kylanpaa L, Mustonen H, Lindstrom O, Halttunen J, et al. Dexmedetomidine impairs success of patient-controlled sedation in alcoholics during ERCP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc*. 2013;27(6):2163-8.
75. Leong C, Rachwalski E, Lizza B, Cooper C. Retrospective comparison of alpha-2 agonists for alcohol withdrawal in the MICU. *Crit Care Med*. 2015;43(12):138.
76. Brink H, Peitz G, Klepser D, Olsen K. Comparison of dexmedetomidine as adjunct therapy to benzodiazepines vs. Standard benzodiazepine therapy in treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40(12):259-60.
77. Au T, Malesker M, Hilleman D, Walters R, Wichman C, Morrow L. A retrospective analysis of dexmedetomidine use for alcohol withdrawal syndrome in critical care patients. *Chest*. 2014;146(4).
78. Kachalia A, Kachalia K, Nagalli S, Lopez R, Rizzo V. Analysis of safety and efficacy of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal in intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189.
79. Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, Harford PH, Brown CV. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):910-7.
80. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Mueller SW. 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(3):198-204.
81. Ferreira JA, Wieruszewski PM, Cunningham DW, Davidson KE, Weisberg SF. Approach to the Complicated Alcohol Withdrawal Patient. *J Intensive Care Med*. 2015.
82. Wong A, Benedict NJ, Kane-Gill SL. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. *Jof Crit Care*. 2015;30(2):405-9.
83. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs*. 2015;75(4):353-65.