

Intoxicación aguda por Benzodiazepinas. Indicaciones para el tratamiento con Flumazenil.

S. Nogué, P. Munné, A. Bertrán y J. Millá
Servicio de Urgencias • Hospital Clinic i Provincial • Barcelona

1.- Epidemiología de las intoxicaciones por benzodiazepinas

Desde que se introdujeron en el mercado farmacéutico español a principios de los años 60, las benzodiazepinas (BZD) han experimentado un constante incremento en su utilización, basado en sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas y sedantes, y en su amplio margen de seguridad. Durante el año 1987 se consumieron en España más de 18.000.000 de unidades (envases) conteniendo como principio activo a las BZD, con un coste superior a los 5.720 millones de pesetas¹.

En forma paralela a su creciente utilización farmacológica, se han ido describiendo intoxicaciones medicamentosas por BZD. En nuestro medio, la primera casuística nacional en la que se cita este tipo de intoxicaciones corresponde a un trabajo de Ausina y Anguera realizado entre 1969 y 1971²; en aquel momento ya se demuestra que las BZD participan en un 23% de las intoxicaciones medicamentosas agudas (IMA). Trabajos posteriores evidencian el progresivo protagonismo de las BZD en las IMA^{3,4,5}, en el Servicio de Urgencias del Hospital Clinic y Provincial de Barcelona, durante el año 1987 y 1988, el porcentaje de participación de las BZD en las IMA ha alcanzado el 54-62% (datos no publicados). A partir de estas cifras, puede estimarse que en el

momento actual, los Servicios de Urgencias de los Hospitales de un área metropolitana como la de Barcelona atienden mensualmente unas 100 IMA en las que participan las BZD.

2.- Manifestaciones clínicas de la intoxicación benzodiazepínica.

La dosis tóxica de una BZD depende del tipo, siendo más baja para los de vida media corta (por ejemplo el triazolam: >5 mg) que para las de vida media larga (por ejemplo el diazepam >50 mg).

Las BZD ejercen su principal efecto tóxico sobre el sistema nervioso central, al antagonizar una proteína específica que normalmente inhibe la unión del ácido gamma amino butírico (GABA) a su receptor, resultando de este modo una 'estimulación' del efecto reuorinhibidor del GABA.. Esto se traduce en la práctica en una disminución global de las funciones del SNC.

En la sobredosificación de BZD, y según sea la dosis absorbida, se produce una progresiva disminución del nivel de conciencia que va desde la somnolencia, la obnubilación y el estupor, hasta el coma. El coma benzodiazepínico es en general poco profundo, hipnótico e hiporrefléctico, con tendencia a la miosis y con ausencia de signos piramidales, o extrapiramidales. Es posible objetivar un nistagmus tanto en la fase de inducción del coma como en la fase de despertar. La depresión respiratoria, la hipotermia o la hipotensión, son poco frecuentes, pero pueden estar presentes en pacientes de edad avanzada, portadores de enfermedades crónicas o cuando se asocia etanol u otros psicofármacos.

Las BZD carecen prácticamente de toxicidad sobre otros órganos y sistemas. Como en otros comas tóxicos, las complicaciones más frecuen-

Correspondencia:
Dr. Santiago Nogué
Servicio de Urgencias
Hospital Clinic i Provincial
C/. Villarroel 170
08036 Barcelona

tes afectan sobre todo al aparato respiratorio en forma de broncoaspiración y neumonía secundaria. Se han descrito epidermiólisis y rbdomiólisis en algunos intoxicados en coma muy profundo. La depresión del sistema nervioso central es reversible y sin secuelas, a menos que haya existido un episodio de hipoxia severa o prolongada.

3. Tratamiento de las intoxicaciones por benzodiazepinas.

3.1 Medidas de soporte general⁶.

El llamado método escandinavo o de apoyo a las funciones vitales es prioritario en esta intoxicación:

Si el enfermo está en coma, se le colocará en una posición que prevenga de la broncoaspiración masiva en caso de vómito (semi decúbito lateral izquierdo), y se evitarán todas las maniobras que puedan facilitar el vómito o la regurgitación del contenido gástrico (estimulación faríngea, colocación de sondas, administración de eméticos).

En caso de depresión respiratoria, se procederá a la intubación y ventilación mecánica, evitando el uso de analépticos centrales y de aminofilina en particular.

Se prestará atención a la detección de complicaciones respiratorias, a su prevención, y a su tratamiento en caso necesario.

La hipotensión se corregirá con aporte de expansores del plasma, comenzando con solución salina fisiológica. Sólo si se detecta aumento de la presión venosa central, signos de edema pulmonar u otras complicaciones respiratorias mayores, se recurrirá al uso de fármacos vasoactivos.

La oliguria, de estar presente es prerrenal, y debe responder a la expansión del volumen plasmático.

3.2. Medidas para disminuir la absorción⁷.

Si no han pasado más de tres o cuatro horas desde la ingesta de una dosis tóxicas de BZD, o si este intervalo es desconocido y el enfermo está en coma, debe practicarse un vaciado gástrico. Si el enfermo está consciente, puede recurrirse al jarabe de ipecacuana a las dosis habituales. La otra opción es la aspiración-lavado gástrico, que es obligada si hay depresión de conciencia y en cuyo caso hay que proteger de una broncoaspiración a la vía aérea mediante la intubación traqueal.

Una vez realizado el vaciado gástrico, se administrará una dosis de 50 g de carbón disueltos en 250 ml de agua. En caso de coma se darán tres dosis adicionales de 30 g de carbón cada una, disueltos en 150 ml de agua, con un intervalo de 3

horas; la primera y la tercera de estas dosis suplementarias se mezclarán con 30 g de sulfato sódico para prevenir la constipación inducida por el carbón activado.

3.3. Medidas para aumentar la eliminación⁸.

Ni la diuresis forzada, ni la hemodiálisis, ni la hemoperfusión ni ninguna otra técnica de depuración tienen justificación en caso de intoxicación por benzodiazepinas.

3.4. Antídoto: flumazenil.

Desde hace unos meses, se ha comercializado en nuestro país un antídoto específico para el tratamiento de las intoxicaciones por benzodiazepinas: el flumazenil. Se presenta en viales de 5 y 10 ml que contienen 0,1 mg/ml.

3.4.1. Mecanismo de acción: El flumazenil actúa por un mecanismo competitivo a nivel de los receptores cerebrales de BZD. Es dosis dependiente, de modo que a más dosis de sustancia tóxica, se precisa una mayor cantidad de antídoto para revertir los efectos.

El inicio de su acción tras la administración iv es muy rápido (1'), siendo su vida media también muy corta (1') horas). No se ha establecido cuál es la dosis tóxica de flumazenil⁹.

3.4.2. Indicaciones: Su uso está justificado en las siguientes situaciones¹⁰.

A) Coma exógeno por sobredosificación de benzodiazepinas (asociadas o no a otros tóxicos): El diagnóstico se basará en criterios clínicos y/o circunstancias del entorno, sin que sea necesaria la confirmación analítico-toxicológica para administrar el antídoto. La utilización del flumazenil requiere, sin embargo, que el enfermo esté en coma, con un Glasgow inferior a 12, y que no se obtenga respuesta verbal al formular preguntas simples. En caso contrario, la eventual mejoría del nivel de conciencia no supondría una disminución significativa del riesgo de complicaciones de la intoxicación (broncoaspiración, etc) ni un acortamiento de la estancia del paciente en el Hospital, que son dos de los objetivos que se pretenden al utilizar un antídoto. La ausencia de respuesta al flumazenil debe hacer sospechar que no participan las BZD, que hay otros tóxicos asociados o que se han presentado complicaciones neurológicas por hipoxia o hipotensión.

B) Como exógeno por tóxico no conocido inicialmente: ante un coma profundo de etiología incierta o de posible origen exógeno, pero sin identificación inicial del tóxico usual, se utilizará flumazenil incluso antes de conocerse el resultado de la analítica toxicológica. La acción de este anti-

doto es tan específica que su administración servirá como test de diagnóstico diferencial al igual que hacen la glucosa y la naxolona en el estado de coma de etiología incierta.

3.4.3 Dosificación: el flumazenil se administra siempre por vía endovenosa¹¹. Ello supone canalizar una vía periférica e iniciar la infusión de suero glucosado al 5%. Se administrará un bolus de 0,25 mg en unos 15-20"; si no hay respuesta al cabo de 1' (es decir, si no se alcanza un Glasgow de 12 o no se llega a obtener una respuesta verbal a preguntas simples), se administrará otro bolus y así sucesivamente hasta un máximo de 2 mg (8 bolus), ya que si no ha habido respuesta, aunque excepcionalmente algunos autores preconizan alcanzar hasta los 5 mg (20 bolus).

Si durante el período de administración de los bolus mejora significativamente el estado de conciencia, se suspenderían los bolus y se seguiría observando al paciente durante un período mínimo de 6 horas. si al cabo de un cierto tiempo (15-120' habitualmente) volviera a disminuir el nivel de conciencia, no se administrarían más bolus, sino que se iniciaría una perfusión continua de flumazenil: 2 mg disueltos en 500 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 4 horas, aunque la velocidad de infusión se regularía en función del estado de conciencia (más rápida si el enfermo se deprimiera, más lenta si se agitara). Finalizada esta primera perfusión se analizaría la evolución del enfermo y si de nuevo recayera en coma, se instauraría otra perfusión análoga y así sucesivamente durante el tiempo necesario (24 o 48 horas).

3.4.4. Efectos secundarios: En sus indicaciones toxicológicas, el efecto secundario más observado ha sido la agitación, que en caso de ser intensa obliga a suspender el tratamiento. Se han descrito también crisis epilépticas y síndromes de abstinencia en adictos a las benzodiazepinas¹².

3.4.5. Contraindicaciones: No se recomienda

utilizar flumazenil en pacientes menores de 18 años, depresiones leves nivel de conciencia (Glasgow igual o superior a 12), embarazadas (salvo intoxicaciones muy graves), coronariopatías en fase aguda (angor inestable, infarto), hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, o adictos a este último grupo de psicofármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Banco de datos de medicamentos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. Ausina V, Anguera I. Aportación a la epidemiología de las tentativas de suicidio en la ciudad de Barcelona. Revisión de 291 casos asistidos en un Hospital General. Med. Clin (Barc) 1975; 64: 452-456.
3. Caballero PJ, Dorado MS, Alonso F. Intoxicación aguda: estudio de 673 casos. Med Clin (Barc) 1981; 77: 139-145.
4. Barrio JL, Franco M. Intoxicación medicamentosa aguda. Sant Pau 1983; 4: 15-18.
5. Palop R, Morales FJ, Rodríguez C, Esplugues J. Intoxicaciones agudas y reacciones alérgicas medicamentosas. Med Clin (Barc) 1984; 82: 651-655.
6. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical toxicology. Elsevier, New York, 1988.
7. Litovitz T. Benzodiazepines. En: Haddad LM, Winchester JF. Poisoning and drug overdose. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, 475-482.
8. Meredith TJ, Vale JA. Poisoning due to hypnotics, sedatives, tranquilizers and anticonvulsants. En: Vale JA, Meredith TJ. Poisoning. Diagnosis and treatment. Update books, London, 1981, 84-89.
9. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G. Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Medical Toxicol 1987; 2: 411-429.
10. Klotz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil. Clin Pharmacokinetics 1988; 14: 1-12.
11. Brodgen RN, Goa KL. Flumazenil, A preliminary review of its benzodiazepine antagonist. drugs
12. O'Sullivan GF, Wade DN, Phil D. Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 254-259.