

Efecto del flumazenil en la intoxicación etílica aguda

Soledad Dorado Pombo, Amalia Velázquez García, Antonio González Barber
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

Se comunican los resultados preliminares de un estudio encaminado a determinar la eficacia del flumazenil, imidazobenzodiazepina con efecto antagonista para las benzodiazepinas, en la intoxicación severa por alcohol etílico. En todos los casos se excluye la existencia de otros tóxicos. Se estudian 6 pacientes, varones con edad media de 31 años, empleándose una dosis media de flumazenil de 1,6 mg por vía intravenosa. La respuesta es positiva en el 100% de los enfermos pasando su nivel de conciencia, valorado por la escala del coma de Glasgow, de una media de 5,6 antes de la inyección a 14 a los 5 min. de ésta ($p < 0,001$). No se observa empeoramiento del nivel de conciencia en las observaciones realizadas a los 30 y 120 min.

Introducción

El flumazenil, una imidazodiazepina, constituye en la actualidad el único antagonista de las benzodiazepinas (BDZ) usado en la clínica humana y cuya efectividad como antídoto de éstas empieza a plantear pocas dudas¹⁻⁶.

Ya desde las primeras series publicadas sobre el tratamiento de las intoxicaciones con flumazenil destaca la existencia de casos aislados en los que aunque el único tóxico demostrado era el etanol la respuesta era similar a la que presentaban los pacientes intoxicados por BDZ^{1,3,5 y 6}. Este hecho, junto con la alta incidencia de intoxicaciones etílicas en los Servicios de Urgencias de nuestro país^{7,8}, nos ha llevado a plantear un estudio para comprobar la eficacia del flumazenil en la intoxicación etílica pura, cuyos resultados preliminares presentamos.

Material y método

En este estudio inicial se incluyen 6 pacientes varones con edad media de 31 años (límites 17-46 años) que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad superior a los 14 años.
2. Intoxicación etílica en situación de coma.

3. Comprobación analítica de que el único tóxico presente es el etanol, excluyéndose barbitúricos, benzodiazepinas, derivados pirazolónicos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, opiáceos, cocaína, metadona, anfetaminas y estricnina.

4. Ausencia de antecedentes de sensibilización a benzodiazepinas.

El flumazenil se administró por vía intravenosa en bolos de 0,5 mg. en 20 seg. que se repetían cada minuto hasta que el paciente abría espontáneamente los ojos o se alcanzaba el límite de 3 mg. de flumazenil.

La valoración del nivel de conciencia se realizó antes de iniciar la inyección y a los 5, 30 y 120 min. empleando la escala del coma de Glasgow (GCS).

Para el estudio estadístico se utilizó el test de significación de la media de datos apareados.

Resultados

En la tabla I se resumen las características de los casos estudiados.

La dosis media empleada de flumazenil fue 1,6 mg. (límites 0,9-3 mg.).

En todos los casos el nivel de conciencia mejoró tras la administración del fármaco pasándose de un GCS medio inicial de $5,6 \pm 2,3$ (media \pm desvío estándar) a $14 \pm 1,09$ a los 5 min., $14,3 \pm 1,03$ a los 30 min. y $14,1 \pm 1,32$ a los 120 min. siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$) la diferencia entre el GCS inicial y el GCS a los 5, 30 y 120 min. Por el contrario no se apreciaron diferencias entre el GCS a los 5, 30 y 120 min.

No existía correlación entre los niveles de alcoholemia y la dosis de flumazenil ni tampoco entre ésta y el nivel de conciencia inicial o la edad del paciente.

Discusión

Aunque el número de intoxicados observados es pequeño para poder sacar conclusiones definitivas, existen

algunos aspectos destacables: en primer lugar la respuesta ha sido positiva en todos los casos, mejorando el nivel de conciencia, como también se muestra en la serie preliminar estudiada por Scollo-Lavizzari¹⁰ y en forma de casos aislados en otras series^{1,3,5 y 6} con una respuesta al flumazenil similar a la observada en las intoxicaciones por BDZ.

Por el contrario en éstos pacientes no hemos apreciado resedación tardía tras la administración del flumazenil como suelen aparecer cuando se trata de intoxicaciones por BDZ^{5,6} posiblemente por la mayor rapidez con que se metaboliza el etanol.

El mecanismo de acción del flumazenil en las intoxicaciones enólicas no está bien conocido de igual manera que no están totalmente aclarados los mecanismos de acción del etanol, si bien existen datos experimentales que permiten deducir que algunos de estos efectos, fundamentalmente los depresores del sistema nervioso central, se mediarían a través del complejo receptor GABA-receptor BDZ-canal del cloro de las neuronas del sistema GABAérgico¹⁰⁻¹⁶, a cuyo nivel actuaría como antagonista el flumazenil¹⁵, pero posiblemente no sea el único punto de acción de alcohol etílico ya que otros efectos (transtornos de conducta, agitación, inestabilidad, etc.) no se modifican por este fármaco^{15,17 y 18}.

Con la experiencia acumulada en la actualidad es aun pronto para poder tener conclusiones definitivas sobre el efecto del flumazenil en las intoxicaciones etílicas pero si permiten esperar que sea efectivo para contrarrestar algunos aspectos, sobre todo los que se refieren a depresión del sistema nervioso central, en dichas intoxicaciones que si bien por si mismas no tienen una elevada mortalidad pueden encubrir otras situaciones más graves y al mismo tiempo al disminuir el tiempo que el paciente permanece en coma librarle de las complicaciones de esta situación.

Bibliografía

1. LHEREUX P, ASKENASIR. *Specific treatment of benzodiazepine overdose*. Human Toxicol. 1988; 7:165-170.
2. HÖJER J, BAEHRENDT S. *The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. A double-blind controlled study*. Acta Med Scand 1986; 224:357-65.
3. GREGORY F, O' SULLIVAN MB, WADE DN. *Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents*. Clin Pharmacol Ther 1987; 42:254-9.
4. FANTOZZI R, CARAMELLI L, BARATTINI M, BOTTI P, LEDDA F, MASINI E, MORONI F, PERUZZI S, ZORN AM, MANNAIONI PF. *Clinical experiences with Ro 15-1788 (Anexate) in benzodiazepine and mixeddrug overdoses*. Resuscitation 1988; 16 supl: 79-82.
5. NOGUE S. *Symposium sobre Utilidad del flumazenil en la intoxicación aguda por benzodiazepinas*. II Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias. Reus. Junio 1989.
6. DEL BUSTO F, GARRACA R, IBARRA A, ALONSO L, MENENDEZ J, ALVAREZ A. *Seis meses de utilización del flumazenil en intoxicaciones benzodiazepínicas*. Comunicación al II Congreso Nacional de la SEMES. Reus. Junio 1989.
7. NOGUE S, MUNNE P, TELLEZ J, MILLA J. *Intoxicación aguda. Análisis comparativo 1985-1989*. Comunicación al II Congreso Nacional de la SEMES. Reus. Junio 1989.
8. ALONSO L, BARRACA R, BUST F, IBARRA A, MENENDEZ J, ALVAREZ A. *Intoxicaciones agudas atendidas en un Servicio de Urgencias hospitalario*. Comunicación al II Congreso Nacional de la SEMES. Reus. Junio 1989.
9. CABALLERO P, GUTIERREZ F, DORADO S. *Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio comparativo 1979-1985 en el área sur de la comunidad autónoma de Madrid*. Rev Clin Esp 1987; 181:334-339.
10. SCOLLO-LAVIZZARI G, MATTHIS H. *Benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788) in ethanol intoxication: a pilot study*. Eur. Neurol 1985; 24:352-4.
11. SUZDAK PD, SCHWARTZ RD, SKOLNICK P, PAUL SM. *Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes*. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4071-5.
12. SUZDAK PD, GLOWA JR, CRAWLEY, SCHWARTZ RD, SKOLNICK P, PAUL SM. *A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat*. Science 1986; 234:1243-7.
13. ALLAN AM, HUIDOBRO-TORO JP, BLECK V, HARRIS RA. *Alcohol and the GABA receptor-chloride channel complex brain*. Alcohol-Alcohol 1987; supl. 1:643-6.
14. TICKU MK. *Behavioral and functional studies indicate a role for GABAergic transmission in the actions of ethanol*. Alcohol-Alcohol 1987; supl. 1:657-62.
15. ALLAN AM, HARRIS RA. *Involvement of neuronal chloride channels in ethanol intoxication, tolerance and dependence*. Recent Dev Alcohol 1987; 5:313-25.
16. BECKER HC. *Effects on the imidazobenzodiazepine RO15-1788 on the stimulant and depressant actions of ethanol on spontaneous activity*. Life Sci 1988; 43:643-50.
17. MEHTA AK, TICKU MK. *Ethanol potentiation of GABAergic transmission in cultured spinal cord neurons involves gamma-aminobutyric acidA-gated chloride channels*. J Pharmacol Exp Ther 1988; 246:558-64.
18. FLÜCKIGER A, HARTMANN D, LEISHMAN B, ZIEGLER WH. *Lack of effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil (Ro 15-1788) on the performance of healthy subjects during experimentally induced ethanol intoxication*. Eur J Clin Pharmacol 1988; 34:273-6.
19. KLOTZ U, ZIEGLER G, RISENKRANZ B, MIKUS G. *Does the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 antagonize the action ethanol?*. Br J Clin Pharmacol 1986; 22:513-20.

Nº	Edad	Sexo	Alcoholemia	Dosis	GCS I	GCS 5	GCS 30	GCS 120
1	46	v	2,76	0,9	3	13	13	13
2	26	v	1,90	0,9	6	13	13	12
3	30	v	1,70	1,5	7	15	15	15
4	17	v	2,50	3,0	6	15	15	15
5	30	v	2,00	2,0	9	15	15	15
6	37	v	2,00	1,5	3	15	15	15

Alcoholemia en gr/l – Dosis de flumazenil en mg.
GCS I, GCS 5, GCS 30 y GCS 120: puntuación según escala del coma de Glasgow inicial, a los 5, 30 y 120 min. respectivamente.

Tabla I