

CAPÍTULO VIII

Intoxicación por benzodiazepinas

*Uvier Gómez, MD
Departamento de Toxicología
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia*

Las benzodiazepinas son medicamentos de amplio uso con propiedades ansiolíticas, hipnóticas y sedantes. Su potencia, duración y metabolismo son variables. Las muertes debido a benzodiazepinas por vía oral son extremadamente raras, a no ser que se ingieran al tiempo con otros fármacos como barbitúricos, etanol y antidepresivos.

MECANISMO DE TOXICIDAD

Las benzodiazepinas potencian la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gaba amino butírico (GABA), favoreciendo el ingreso de iones de cloro a la célula, lo cual genera hiperpolarización celular y disminuye la excitabilidad neuronal.

DOSIS TÓXICA

En general el nivel de toxicidad para las benzodiazepinas es muy alto. Los efectos de la sobredosis por vía oral son leves o moderados. Se han descrito ingestiones de diazepam de 15–20 veces la dosis terapéutica sin presentarse deterioro importante de la conciencia; sin embargo, la administración intravenosa rápida, aun en dosis terapéuticas, puede inducir paro respiratorio, posiblemente debido en parte al vehículo de la ampolla (propilenglicol). La coingestión de benzodiazepinas con otras sustancias sedantes, hipnóticas,

etanol o antipsicóticos, potencializa el efecto depresor sobre la respiración y la conciencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de depresión del sistema nervioso central (SNC) suelen iniciarse rápidamente por vía venosa, o a los 30–120 minutos por vía oral, dependiendo del compuesto. Los síntomas más comunes son sedación, ataxia, somnolencia, disartria, nistagmus y pupilas mióticas o intermedias. Puede haber además hiporreflexia, hipotermia e hipotensión con taquicardia compensatoria. La náusea y el vómito son más comunes en los niños. La aparición de coma debe hacer sospechar la coingestión de otros depresores. Ocasionalmente pueden observarse algunos efectos paradójicos como agresión, excitación, psicosis o deterioro neurológico importante, siendo ancianos y niños más susceptibles a este tipo de manifestaciones. La inmovilidad prolongada por inconciencia puede generar rabdomiólisis o escaras. Muy ocasionalmente el compromiso respiratorio desencadena hipoxia y acidemia secundaria.

EXÁMENES PARACLÍNICOS

Debe solicitarse la prueba rápida cualitativa para benzodiazepinas en orina o el examen

cuantitativo, teniendo en cuenta que los niveles urinarios se correlacionan pobremente con la clínica.

En algunos casos puede ser necesario la toma de ionograma, BUN y creatinina para descartar causas diferentes a las tóxicas que comprometan el estado de conciencia. Si se sospecha hipoxemia se debe ordenar oximetría de pulso o gases arteriales. La glicemia es mandatoria para descartar hipoglicemia como parte del diagnóstico diferencial en un paciente con deterioro neurológico. El citoquímico de orina y la CPK son de utilidad para evaluar rhabdomiólisis cuando el paciente está en estado de coma.

La tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo, punción lumbar y radiografía de tórax se indican si se sospechan complicaciones pulmonares u otras causas de depresión del SNC.

TRATAMIENTO

1. No inducir el vómito, pues no ha demostrado utilidad y está absolutamente contraindicada en pacientes con algún grado de deterioro neurológico por el riesgo de broncoaspiración.
2. Suspender la vía oral hasta que el paciente esté consciente.
3. Intubación orotraqueal, según el estado neurológico, antes de iniciar la descontaminación del tracto gastrointestinal.
4. Lavado gástrico en pacientes que consulten dentro de la hora siguiente a la intoxicación y conserven intacto el reflejo nauseoso y tusígeno o tengan intubación orotraqueal.
5. Carbón activado 1 g/kg de peso, en solución al 25%, vía oral, cada ocho horas durante 24 horas.
6. Suministrar catártico: sulfato de magnesio (Sal de Epsom®) 250 mg /kg, hasta un máximo total de 30 g, en solución al 25%. Puede utilizarse como alternativa manitol al 20% en dosis de 1 g/kg por vía oral (5 mL/kg). El catártico se suministra en dosis única luego de la primera dosis de carbón activado y sólo se repite si en las siguientes cuatro horas no hay deposiciones. Nunca se debe administrar otra dosis de carbón si no se ha logrado catarsis efectiva, puesto que su acción constipante es potencializada por el efecto anticolinérgico de las benzodiazepinas y puede presentarse obstrucción intestinal.
7. Oxígeno suplementario, según la condición del paciente.
8. Los diuréticos no aumentan la velocidad de eliminación de las benzodiazepinas, por lo que su empleo con tal fin no está justificado.
9. El flumazenil (Lanexat®) en ampollas de 5 mL (0,1 mg/mL) es el antídoto específico para la intoxicación por benzodiazepinas y su uso debe restringirse a casos seleccionados, tales como:
 - Pacientes con sedación profunda.
 - Pacientes con depresión respiratoria.
 - Pacientes en coma.

Luego de aplicado el flumazenil sus efectos se inician en 1-2 minutos y persisten durante 1-5 horas dependiendo de la cantidad y el tipo de benzodiazepina ingerida. La dosis inicial es de 0,2mg IV (0,01mg/kg en niños), y en caso de no obtenerse respuesta se suministran bolos de 0,3 mg, hasta un máximo de 3 mg en adultos y 1 mg en niños. Si con esta dosis no ha revertido la sedación pueden descartarse las benzodiazepinas como causa de la intoxicación.

Se contraindica la administración de flumazenil en pacientes con convulsiones, dependencia a benzodiazepinas, intoxicación concomitante con cocaína, hidrato de cloral o antidepresivos tricíclicos. El empleo de flumazenil requiere de la toma de un elec-

trocardiograma previo para descartar intoxicación concomitante por antidepresivos tricíclicos. El hallazgo de onda S > R en la derivación I, R en aVR o ensanchamiento del QRS mayor de 100 mseg, es compatible con intoxicación por tricíclicos y proscribire el empleo del flumazenil.

10. En caso de no contar con flumazenil, la medicación alternativa es la aminofilina (ampollas de 240 mg/5 mL) administrada en bolo IV de 6 mg/kg disuelta en 30 mL de DAD o solución salina, para pasar en 30 minutos, disminuyendo la dosis de carga a la mitad si el paciente es mayor de 60 años, si no está adecuadamente oxigenado o presenta enfermedad hepática o cardíaca. La dosis de mantenimiento es variable según el paciente así: niños 1 mg/kg/hora, adolescentes y adultos fumadores 0,8 mg/kg/hora, adultos no fumadores 0,5 mg/kg/hora, mayores de 60 años 0,3 mg/kg/hora durante por lo menos 12-24 horas. Se debe tener presente que la administración de aminofilina requiere la administración simultánea de oxígeno ya que es inhibidora de la adenosina y genera vasoconstricción coronaria.

11. Si se presenta hipotensión que no mejora con la administración de solución salina al 0,9%, administrar dopamina 2-5 mcgr/kg/min, titulando hasta obtener el efecto deseado. Es poco probable que dosis superiores a 20 mcgr/kg tengan algún beneficio.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Seventh edition. McGraw-Hill. New York, 2002.
2. Olson Kent R. Poisoning and drug overdose. Third edition. Appleton and Lange. Norwalk, 1999.
3. Klaasen C, Dull J. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th Edition. McGraw-Hill. New York, 2001.
4. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. WB Saunders Company. Third Edition. Philadelphia, 1999.
5. Ellenhorn MJ. Diagnosis and treatment of human poisoning. Second Edition Williams and Wilkins, 1997.
6. Marrosu F, Marchi A, De Martino MR et al: Aminophylline antagonizes diazepam-induced anesthesia and EEG changes in humans. *Psychopharmacology* 1985; 85:69-70.
7. Stirt JH. Aminophylline as a diazepam antagonist. *Anesth Anal* 1981; 60:767-776.