

BENZODIACEPINAS (BZD)

Rebeca Labeaga Sierra y Miguel Ángel Pinillos

Servicio de Urgencias Generales del CHN.

INTRODUCCIÓN

Las benzodiacepinas constituyen la intoxicación aguda medicamentosa más prevalente en el medio asistencial español, habitualmente en el contexto de intoxicaciones mixtas. Son fármacos utilizados en la práctica clínica por su efecto sedante, ansiolítico, hipnótico, relajante y anticonvulsivante.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiacepinas actúan a nivel de los receptores benzodiacepínicos ligados al receptor γ -aminobutírico (GABA) del Sistema Nervioso Central (SNC). Todas las benzodiacepinas tienen una afinidad similar por estos receptores, por lo que las diferencias entre unas y otras vienen determinadas por sus propiedades farmacológicas. Se pueden clasificar en función del

- inicio de acción de sus efectos: rápida, intermedia y lenta.
- duración de sus efectos: corta (<12 h), intermedia (12-24 h), larga (>24 h)

| | Dosis equivalente | Duración efectos | Semivida (horas) | Inicio acción | Pico plasmático (horas) |
|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------|-------------------------------|
| Alprazolam | 0,5 | intermedia | 12-15 | intermedia | 1,5 |
| Clonacepam | 0,5 | larga | 20-40 | intermedia | 3 |
| Clordiacepóxido | 10 | larga | 15-40 | intermedia | 2,2 |
| Cloracepato | 7,5 | larga | 30-100 | rápida | 1,3 |
| Diacepam | 5 | larga | 20-100 | rápida | 1 |
| Flunitracepam | 1 | intermedia | 9-30 | rápida | 1 |
| Loracepam | 1 | intermedia | 9-22 | intermedia | 1,5 |
| Midazolam | 7,5 | corta | 1-5 | rápida | 0,7 |
| Nitracepam | 5 | intermedia | 15-40 | rápida | 1,7 |
| Oxacepam | 15 | intermedia | 5-20 | lenta | 2,4 |
| Triazolam | 0,2 | corta | 3-5 | rápida | 1 |

CLÍNICA

El inicio y duración del cuadro clínico dependerá de la benzodiacepina implicada, si bien la mayoría de los casos los síntomas comienzan a los 15-30 minutos de la ingesta.

No hay que olvidar que las manifestaciones clínicas variarán en función de si se han ingerido otros tóxicos, si la ingesta ha sido única o escalonada, si se trata de un consumidor crónico y de la posible patología subyacente.

Los síntomas más significativos son por afectación del SNC, y varían desde somnolencia, confusión, disartria, ataxia y nistagmo, hasta coma superficial con hipotonía, hiporreflexia y pupilas medias o mióticas (raro).

El coma es poco frecuente, y se relaciona con intoxicaciones mixtas por fármacos depresores del SNC (antidepresivos, antiepilépticos, barbitúricos, opiáceos) y/o drogas de abuso (opiáceos, alcohol).

La depresión respiratoria severa es un efecto poco frecuente de las benzodiacepinas salvo que se hayan potenciado con otro depresor respiratorio potente como los opiáceos. Las intoxicaciones más graves con coma profundo, hipotensión, bradicardia sinusal sin inestabilidad hemodinámica y depresión respiratoria deben hacernos pensar en tiempos de ingesta prolongados, dosis muy elevadas, coingestas de otras sustancias, patología previa (respiratoria, hepática, renal) y ancianos.

ANALÍTICA

Las benzodiacepinas pueden detectarse en sangre y orina, pero será la clínica la que determinará la actitud terapéutica.

La dosis tóxica es muy variable, pero en general se podría decir que es más de 10 veces la dosis terapéutica.

La administración de flumazenilo aumenta la concentración de benzodiacepinas.

PRONÓSTICO

El riesgo de muerte por coma profundo y parada respiratoria secundaria es muy bajo (<0.1%) salvo que se asocien otros depresores del SNC.

TRATAMIENTO^{1,2,3,4,5 y 6}

En los casos leves, monitorización y medidas de soporte.

Si tras 4-6 horas de observación el paciente es capaz de andar sin ataxia, puede ser dado de alta.

Valoración psiquiátrica en todos los casos.

En los casos graves (coma, depresión respiratoria, hipotensión), monitorización e ingreso en UCI.

La descontaminación digestiva está indicada en estos casos hasta 2 horas después de la ingesta, sobre todo si han consumido coingestas peligrosas y está consciente o con vía aérea permeable en caso de coma, mediante una única dosis de carbón activado de 25 g.

El lavado gástrico y la irrigación de todo el intestino no suelen estar indicados ya que la toxicidad grave es muy rara.

Soporte ventilatorio y hemodinámico si es preciso.

La diuresis forzada y la depuración extracorpórea no son eficaces.

El **flumaceniolo** es el antídoto específico, una imidazobenzodiacepia antagonista competitivo de los receptores específicos de las benzodiacepinas y con mayor afinidad que estas, además es eficaz en sobredosis de Zolpidem y Zaleplon. Bloquea los efectos depresores, sedantes e hipnóticos de las benzodiacepinas en el SNC, mejorando el nivel de conciencia, la hipotonía y la depresión respiratoria.

Está indicado en las intoxicaciones moderadas-graves por benzodiacepinas con coma profundo y/o hipoventilación y sin coingesta de fármacos que disminuyan el umbral epileptógeno (antidepresivos tricíclicos, cocaína, litio, isoniacina, IMAO, bupropion, metilxantinas, ciclosporina, propoxifeno).

No debe administrarse en pacientes conscientes que han ingerido dosis no tóxicas.

El embarazo no es una contraindicación.

La **dosis** inicial es de 0,1/min por vía intravenosa lenta durante 15 a 30 segundos y se repite según sea necesario esperando 1 minuto entre las dosis, hasta una dosis no superior a de 1 mg. También puede utilizarse la infusión IV continua de 0,1 a 1 mg/h en Fisiológico al 0,9% o Glucosados 5%, en niños 0,01 mg/Kg hasta 0,2 mg. De esta forma minimizan las **Reacciones adversas**:

- Ansiedad, agitación, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, temblor, flushing facial transitorio,
- Síndrome de abstinencia con hiperexcitabilidad, taquicardia y coma en adictos a benzodiazepinas,
- Convulsiones o arritmias en intoxicaciones con antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, cocaína, o por inyección rápida iv del antídoto,
- Arritmias en intoxicación combinada con hidrato de cloral.

Indicaciones para el uso de Flumazenil en caso de sobredosis:

Sobredosis de benzodiazepinas puras en un individuo no tolerante que tiene:

- Depresión del SNC.
- Signos vitales normales, incluyendo la SaO₂.
- Resultados normales del ECG.
- Examen neurológico por lo demás normal.

Contraindicaciones del uso de Flumazenil:

- Antecedentes de convulsiones o tratamiento actual de las mismas.
- Ingestión de un xenobiótico capaz de provocar convulsiones o disritmias cardíacas (alteraciones ECG, hipoxia, hipotensión y traumatismo craneal grave.
- Uso prolongado de benzodiazepinas.

REFERENCIAS GENERALES:

Nogué S et Al. Intoxicaciones agudas: bases para el tratamiento en un servicio de Urgencias.

Morán I, Baldirá J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica. 2011 13, 167-176

Burillo G, Dueñas A, Puiguriquer J, Avilés J, Bajo A, Chánovas M; Pinillos MA, Munné P. Mas. Guía de actuación en intoxicaciones específica. 2008

Ferrer A. Hipnosedantes. Toxicología.net.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Penninga E, Graudal N, Baekbo Laderkarl M, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication- A systematic review with meta-analyses of randomised trials.
2. Su-Yin Ngo A, Rabind Anthony C, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? Resuscitation (2007) 74, 27-37
3. Geller E, Crome P, Schaller MD. Risks and benefits of therapy with flumazenil in mixed drug intoxications. Eur Neurol 1991; 31: 241-50

4. Barnett R, Grace M, Boothe P, Latozek K, Neal C, Feniegan BA. Flumazenil in drug overdose: randomised, placebo-controlled study to assess cost effectiveness. *Critical Care Med* 1999; 27 (1): 78-81.
5. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7E4F0C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/18AE98/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument
6. Howland MA. Flumazenil. In: Goldfrank's. *Toxicologic Emergencies*. Nelson LS., Howland MA., Lewin NA., Smith SW., Goldfrank LR. and Hoffmann RS. Ed McGrawHill Education 2019: 1094-8.

Actualizado Febrero 2021