
Evidencia de caso: intoxicación por benzodiazepinas.

Case evidence: benzodiazepine poisoning.

Beatriz Salazar Carvajal *
Janet Morán *
Guido Aguilera Morán **
Luis Cevallos ***

RESUMEN

Las benzodiazepinas, tranquilizantes menores potentes, se recomiendan actualmente para el tratamiento de la ansiedad y en el área quirúrgica como inducción terapéutica del sueño fisiológico en el paciente que va a ser intervenido, a través de un mecanismo de acción facilitan la actividad inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-amino butírico o GABA en el sistema nervioso central. A pesar que poseen un margen de seguridad y son drogas poco tóxicas, puede ocurrir que a través de los metabolitos demetilados de las benzodiazepinas, con una vida media mayor (la del diazepam alrededor de 33 horas, con una vida media inicial de 1,0) en dosis sucesivas su acumulación sea capaz de producir reacciones adversas, así como fenómenos de farmacodependencia. Su principal vía de excreción es la orina (70 a 90%) y el resto en las heces a través de la bilis. La toxicidad se manifiesta con trastornos nerviosos, gastrointestinales, hematológicos y alérgicos que ceden con la supresión del medicamento. Presentamos a continuación un caso de intoxicación por benzodiazepina de una niña de 5 años de edad que ingresa con manifestaciones neurológicas importantes. Se discutirá el caso clínico, su sintomatología, tratamiento, así como una exhaustiva investigación en la bibliografía mundial.

Palabras clave: Benzodiazepina. Intoxicaciones

SUMMARY

Benzodiazepines, powerful minor tranquilizers, are currently recommended for anxiety treatment and in surgery as a therapeutic induction to physiological sleep in a patient who is going to OR. Through a mechanism of action facilitates the inhibitory activity of the gammaaminobutyric acid (GABA) neurotransmitter of the central nervous system. Although they have a safety margin and are not very toxic drugs it could happen that through their demethylated metabolites with a longer half-life (diazepam half-life is about 33 hours, an a starting half-life of 1,0) in consecutive doses their accumulation could cause adverse reactions as well as dependence. Their main excretion way is urine (70 a 90 %) and the rest in feces or through the bile. Their toxicity shows nervous, gastrointestinal, hematologic, and allergic disorders that subside stopping medicine. Now we present a case of benzodiazepine poisoning of a 5 years old girl that was admitted with serious neurological signs. The symptoms and , treatment of the case will be discussed, as well as a thorough research in worldwide bibliography.

Key words: Benzodiazepina. Poisoning.

Introducción

Las benzodiazepinas son drogas tranquilizantes menores o tranquilizantes propiamente dicho, es decir calmantes psíquicos pero que se las utiliza más bien para cierta sedación, y son especialmente eficaces en los estados de ansiedad, por lo que se las considera como ansiolíticos sedantes, y se las denomina también drogas antiansiosas⁵.

La benzodiazepina es un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y otro heptagonal que contiene dos átomos de nitrógeno^{1,7}; en la inmensa mayoría de los compuestos empleados como ansiolíticos dichos nitrogenados ocupan las posiciones 1 y 4, las 1,4-benzodiazepinas, todas de origen sintético y que poseen casi siempre un grupo fenilo en la posición 5 y un cloro en la posición 7.

160 * Médico Pediatra, hospital HD II de Libertad, Guayaquil – Ecuador.

** Médico posgradista, hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil – Ecuador.

*** Médico residente, hospital HD II de Libertad, Guayaquil-Ecuador.

La droga producto de nuestro estudio, el diazepam, con un grupo metilo en 1, un grupo carbonilo en 2 y no posee el grupo N – óxido^{2,12}.

Investigaciones realizadas por Moler y Okada y de Braestrup y Squire han podido establecer la existencia de receptores específicos en el sistema nervioso para benzodiazepinas situados en la membrana celular postsináptica^{5,9}.

Las benzodiazepinas se absorben con facilidad cuando se administra por vía oral y en menor cantidad por vía rectal y parenteral^{3,6,9}. La absorción por vía oral es rápida aparecen en la sangre a los pocos minutos; su concentración plasmática llega al máximo a las 2 a 3 horas, para descender y desaparecer a los 2 a 3 días; una vez absorbida pasan a la sangre y se combinan con las proteínas plasmáticas en la extensión del 80 a 99% para los distintos compuestos, lo que significa que estas drogas redistribuyen en el líquido extracelular e intracelular^{11,13,15}.

El diazepam sufre el proceso de demetilación y oxidación (hidroxilación) por dos caminos diferentes para transformarse el segundo en diazepam^{12,13}.

La biotransformación de las benzodiazepinas se efectúa principalmente en el hígado a nivel de los microsomas hepáticos. El diazepam administrado en dosis sucesivas da lugar a acumulación. Esta droga en pequeña cantidad y sus metabolitos en su mayor parte, se excreta en un 70 a 90% por la orina, mientras que el resto lo hace por las heces a través de la bilis^{2,4,6,13}.

En España existen más de 20 benzodiazepinas comercializadas. Asimismo, existen sustancias sin estructura benzodiazepínica (zopiclona y zolpidem) pero se comportan como éstas, y responden al mismo antídoto (flumazenilo). Suele ser muy frecuente su empleo a grandes dosis en intentos de suicidio, y se han descrito también intoxicaciones en drogadictos, cuando son empleadas como drogas recreacionales o para autotratarse el síndrome de abstinencia. La vía de administración en los intoxicados suele ser la oral. Pueden ocasionar trastornos dramáticos por ser depresoras del SNC, alterando el nivel de conciencia. Es posible que inicialmente el paciente sólo tenga estupor, adormecimiento, ataxia y disartria.

Posteriormente puede evolucionar, en proporción a la dosis ingerida, existiendo todas las fases intermedias entre un estado de ebriedad y el coma profundo^{8,10,14}.

El inicio y la duración del cuadro clínico dependerá del tipo de sustancia ingerida y de su semivida. Con las benzodiazepinas los síntomas pueden aparecer a los 15–30 minutos de la ingestión.

En la intoxicación aguda por benzodiazepinas es difícil que un paciente pase del coma, grado 1 de la clasificación de Reed (paciente que responde sólo a los estímulos dolorosos, llegando incluso a despertarse para entrar rápidamente en coma de nuevo y^{4,6,15} en el que puede aparecer hipotonía); sin embargo, cuando se asocia cualquier otra medicación (antidepresivos, analgésicos y cimetidina) o alcohol, hecho bastante frecuente, alcanza fácilmente el grado 3–4 (paciente comatoso, con insuficiencia ventilatoria, hipotensión e hipotermia). Con los barbitúricos se puede llegar fácilmente al grado 4, dependiendo de la dosis ingerida.

Los pacientes en coma de grado 1 y 2 tienen buen pronóstico. En cambio los grados 3 y 4 tienen mal pronóstico y precisan ser ingresados en unidades de cuidados intensivos^{1,5,7}. Cabe destacar que las benzodiazepinas tienen un amplio margen de seguridad y son drogas en general poco tóxicas, de allí la popularidad de su empleo. Por lo tanto debe señalarse que el cuadro de intoxicación aguda es benigno, aunque dosis usuales son capaces de producir reacciones adversas, así como también fenómenos de farmacodependencia.

Todos los trastornos ceden con la supresión del medicamento o la disminución de la dosis^{9,11,13}.

La mortalidad en la intoxicación por benzodiazepinas es baja (el 0,2% de los casos) o casi nula.

En cirugía se usa el diazepam como medicación preanestésica⁹.

Caso clínico

Paciente femenina de 5 años de edad, con 12,5 kg. de peso, que procede de área urbano periférica; es llevada al servicio de emergencia por madre, por presentar cuadro clínico de 24 horas de evolución posterior a la ingesta de diazepam, tabletas de

10mg (#06) cantidad que un médico ORL le recetó para la realización de una cauterización de vasos sanguíneos nasales; 30 minutos luego de la ingesta presenta llanto e irritabilidad, insomnio, euforia, alucinaciones visuales y auditivas, lenguaje coherente aunque fuera de contexto, con balbuceos esporádicos, y náuseas que no progresan a vómito.

Examen físico

Llama la atención paciente afebril; con sensorio conservado y tendencia a la somnolencia; facies somnolienta, inespecífica; rostro alargado; pupilas puntiformes, isocoria reactiva; hendidura palpebral bilateral disminuida; no se evidencia sangrado nasal; mucosas húmedas, pálidas; orofaringe hiperémica con áreas petequiales en velo del paladar y pilares anteriores de la fosa amigdalina; amígdalas palatinas críptitas; dientes: borde libre casi a la misma altura del borde libre de la papila interdental, caries. Adenopatía submaxilar izquierda. Tórax simétrico, campos pulmonares ventilados, ruidos cardiacos rítmicos. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no megalias; ruidos peristálticos presentes. Genitales normales. Región ano-perineal normal. Región lumbar normal. Extremidades simétricas, disminución de la fuerza muscular, marcha atáxica. Glasgow 13-14/15.

Exámenes de laboratorio

18 de febrero de 2005: hematocrito 38, leucocitos 8.006, linfocitos 23, segmentados 21, TP 12,4"/12", TPT 35"/30", Velocidad de eritrosedimentación 24%. El 20 de febrero del 2005: hematocrito 40%, leucocitos 6.100, linfocitos 52%, segmentados 47%, bilirrubina total 0,79, bilirrubina directa 0,10, bilirrubina indirecta 0,69, TGO 26, TGP 23, sodio 142mEq, potasio 3,9mEq, cloro 100mEq.

En el servicio de Emergencia inicialmente le realizaron lavado gástrico, luego fue manejada con líquidos totales, inicialmente a 2000ml/m2sc/día, y posteriormente se incrementa a 3.500ml/m2sc/día; furosemida a 1mg/kg./dosis, posteriormente a 1mg/kg./día; con sodio a 40mEq/m2sc/día y potasio a 30mEq/m2sc/día; con este esquema se forzó urosis, obteniéndose la reversión del cuadro clínico, dándose de alta a domicilio con control por consulta externa.

Comentarios

Las benzodiazepinas parecen tener solamente capacidad suave de suprimir sueño del REM, pero con una tendencia a suprimir las fases más profundas del sueño, especialmente etapa 4 (mientras que aumenta el tiempo total del sueño). La explicación de este comportamiento no está clara pero el diazepam se ha utilizado en el tratamiento de los "terrores de la noche", que se presentan en el sueño stage-4. Las benzodiazepinas en dosis mínimas tienen efectos leves, pero se absorben rápidamente cuando su administración es sublingual.

Los parámetros farmacocinéticos que se han divulgado sobre estos agentes, a menudo pueden ser engañosos, porque los metabolitos activos, con períodos largos, pueden alterar marcadamente la duración de los efectos farmacológicos.

El período indicado generalmente para la fase de eliminación de las benzodiazepinas, no representa adecuadamente la cinética de la fase distributiva temprana, que puede ser de importancia clínica.

Las medidas y criterios terapéuticos útiles en el tratamiento de intoxicación por benzodiazepinas comenzará con el interrogatorio que por si solo puede establecer la causa de la intoxicación, a éste se sumarán signos y síntomas que se exploran en el SNC y el aparato cardiovascular; el paciente generalmente se encuentra en estado comatoso o si la intoxicación es leve, en un estado muy similar a la embriaguez alcohólica, las pupilas son mióticas, la respiración está disminuida en amplitud y frecuencia, puede haber el tipo de Cheyne-Stokes, los reflejos superficiales están bloqueados pero los profundos se mantienen, el reflejo de Babinski frecuentemente es positivo, piel y mucosas cianóticas, presión arterial disminuida, pulso acelerado y débil.

El tratamiento consiste en medidas de soporte y sintomatizadas como canalización de una vena con solución dextrosada al 5%, para la administración emergente de fármacos por vía endovenosa. Mantener una vía aérea permeable. Administración de oxígeno a presión positiva. Disminuir las concentraciones del tóxico con la administración de carbón activado en dosis única y repetida si el nivel de conciencia del paciente lo permite. Para la intoxicación por benzodiazepinas

se utiliza un antagonista específico (flumazenilo, con dosis inicial de 0,3mg) que neutraliza los efectos hipnóticos, sedantes y depresores de las benzodiazepinas.

Otro método más adecuado para acelerar la eliminación del tóxico es la hemodiálisis.

Referencias Bibliográficas

1. Belson MG, Simon HK. Utility of comprehensive toxicologic screens in children. *Am J. Emerg Med* 1999; 17:2214.
2. Bond GR. The poisoned child. Evolving concepts in care, en *Emergency Medicine Clinics of North America*, 1995.
3. Bond GR y col.: Influence of time until emesis on the efficacy of decontamination using acetaminophen as a marker in a pediatric population. *Am Emerg Med* 1993; 22:1403- 1407.
4. Bozeman WP y col.: Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning 1997; 30, 608, 611.
5. Daneman, E.A. Double blind study with diazepam, chlordiazepoxide and placebo in the treatment of psychoneurotic anxiety. *J. Med. Assoc. Ga.*, 1964, 53, 55.
6. Domino, E.F. Human pharmacology of tranquilizing drugs. *Clin. Pharmacolog. Ther.*, 1962, 3, 599.
7. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones SEUP, Fernández Landaluce A. Manejo de los pacientes menores de 18 años atendidos por sospecha de intoxicaciones en urgencias pediátricas hospitalarias. Estudio multicéntrico. VII Reunión Anual de SEUP. Tarragona. Octubre 2001. Libro de Comunicaciones.
8. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones SEUP, Fernández Landaluce A. Pacientes menores de 18 años atendidos por sospecha de intoxicación atendidos en urgencias pediátricas hospitalarias características epidemiológicas. Estudio Multicéntrico. VII Reunión Anual del SEUP. Tarragona. Octubre 2001. Libro de Comunicaciones.
9. Litter M, *Farmacología Experimental y Clínica*. Séptima Edición. Librería “El Ateneo” Editorial Argentina 293 – 306, Diciembre 1985.
10. McLuckie A., Forbes AM. Ilet KF. Role of repeated Doses of Oral Activated Charcoal in the treatment of Acute Intoxications *Anesth Intens Care* 1990; 18: 375 – 384.
11. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children *NEJM*. 2000. 342: 186 – 191.
12. Temenbein M. Recent advancements in pediatric toxicology. *Ped. Clin. North Am* 1999; 46: 1179 – 1188.
13. Web de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones. <http://www.seup.org/seup/grupos-trabajo/intoxicaciones.htm>.
14. Daneman, E.A. Double blind study with diazepam, chlordiazepoxide and placebo in the treatment of psychoneurotic anxiety. *J. Med. Assoc. Ga.* 1964, 53, 55.
15. Domino, E.F. Human pharmacology of tranquilizing drugs. *Clin. Pharmacolog. Ther.*, 1962, 3, 599.

Md. Beatriz Salazar Carvajal

Teléfonos: 593-04-2374003; 084361457

Correo electrónico: nacrimovi91@hotmail.com

Fecha de presentación: 17 de enero de 2006

Fecha de publicación: 25 de junio de 2007

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL