

FECHA DE RECEPCIÓN: 14/3/2018
FECHA DE APROBACIÓN: 24/10/2018
FECHA DE PUBLICACIÓN: 16/11/2018

1. Posgradista Universidad de Cuenca

2. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Cuenca.

Caso Clínico | Clinical Case

Correspondencia:
widovaz@hotmail.es
Dirección:
Avenida del Chofer
Teléfonos:
0984350868
Cuenca - Ecuador

Intoxicación oral por benzodiazepinas. Reporte de caso y revisión bibliográfica.

Oral poisoning by benzodiazepines. Case report and bibliographic review.

Vázquez Bustos Wilson Patricio¹, Guamán Vásquez Ana Paulina².

RESUMEN

El alprazolam es un benzodiazepínico de acción intermedia. Su vida media es de 6 a 12 horas. Pocos estudios existen sobre la intoxicación con ésta benzodiazepina. La intoxicación oral por benzodiazepinas (BZD) que se toman en sobredosis sin coadyuvante rara vez causa toxicidad significativa. La presentación clínica clásica de dicha intoxicación incluye depresión del SNC con signos vitales normales. Clínicamente existe disartria, ataxia y alteración del estado mental. El compromiso respiratorio es poco común con las ingestiones orales aisladas, pero se puede observar cuando los pacientes ingieren agentes hipnóticos, sedantes adicionales (como etanol) o cuando los médicos administran BZD como uno de varios agentes para la sedación de procedimiento. Resumen del caso: paciente masculino de 17 años de edad que ingiere oralmente doce tabletas de alprazolam como intento de autolisis. Acude por el servicio de emergencia con somnolencia, entumecimiento del lenguaje, incoherencia y mareo. Signos vitales estables. Los exámenes complementarios no revelan anormalidad. Se realizan interconsultas a Psicología y Psiquiatría confirmando diagnóstico de depresión mayor, en 72 horas evoluciona favorablemente. Conclusiones: La intoxicación por benzodiazepinas orales de forma aislada rara vez causa depresión respiratoria, descartándose el mito al pensar que una intoxicación oral por benzodiazepinas es igual a depresión respiratoria.

Palabras clave: Informes de casos, benzodiazepinas, sobredosis de droga, toxicidad, intento de suicidio.

ABSTRACT

Alprazolam is a benzodiazepine of intermediate action. Its average life is from 6 to 12 hours. Few studies exist about the poisoning of this benzodiazepine. Oral poisoning by benzodiazepines (BZD) that are taken in overdose without adjuvant rarely cause significant toxicity. The classic clinical presentation of such poisoning includes CNS depression with normal vital signs. Clinically there is dysarthria, ataxia and alteration of the mental state. Respiratory compromise is uncommon with isolated oral intakes, but can be seen when patients ingest hypnotic agents, additional sedatives (such as ethanol) or when doctors administer BZD as one of several agents for procedural sedation. Case Summary: a 17-year-old male patient who orally ingests 12 tablets of alprazolam as an attempt at autolysis. He comes for the emergency service with drowsiness, speech slowness, incoherence and dizziness. Stable Vital Signs. The complementary exams do not reveal abnormality. Psychologists and Psychiatrists and social work are consulted, confirming diagnosis of major depression, in 72 hours it evolves favorably. Conclusions: Oral benzodiazepine poisoning in an isolated manner rarely causes respirator depression, so the myth that benzodiazepine poisoning is equal to respiratory depression is ruled out.

Keywords: case reports, benzodiazepines, drugs overdose, toxicity, Suicide attempted.

INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos hipnóticos sedantes. El uso y disponibilidad generalizados refleja su incidencia elevada en sobredosis de BZD [1]. La baja densidad de sitios de unión en el centro respiratorio del tallo cerebral se relaciona con la baja incidencia de depresión respiratoria con BDZ ingeridas por vía oral [2]. La depresión del Sistema Nervioso Central con signos vitales normales es la presentación clásica de un paciente con una sobredosis de BZD aislada [3]. Muchos pacientes son capaces de proporcionar una historia clínica apropiada. Hay que recalcar que la mayoría de las ingestas voluntarias de BZD incluyen al etanol. En un estudio realizado en Suecia durante 1992-2006 en autopsias, se tomó sangre de la vena femoral a 3650 cadáveres y reveló que 793 muertes fueron de personas que conducían bajos efectos del alprazolam, y 110 muertes fueron de monitoreo terapéutico [4]. Se puede revelar en este estudio la alta incidencia de intoxicación por alprazolam. Otro estudio realizado en el 2013 en Nueva York sobre el uso ilícito de opioides y BZD, se observó que 1286 muertes fueron por el uso de opioides y BZD, el 68,4% de las muertes correspondían a BZD y el 35,1% fue por alprazolam, siendo la más común [5].

En un estudio realizado en Australia en el 2003-2004 donde se auditaron 432 pacientes por intoxicaciones en el servicio de emergencias, se observaron que la mayoría de éstas fueron por BZD, antidepresivos, analgésicos y antipsicóticos. De las BZD, el diazepam y alprazolam fueron las más comunes [6].

Clínicamente los pacientes con una ingesta de BDZ orales presentan disartria, ataxia y estado mental alterado (más comúnmente deprimido)[7]. Es poco común que exista compromiso respiratorio con ingestiones orales de BDZ solas. Al contrario, un compromiso respiratorio importante se da en pacientes que ingieren hipnóticos sedantes adicionales como el etanol o en administración de varios medicamentos para la sedación de procedimiento [8]. La administración intravenosa de BDZ lleva con mayor frecuencia a depresión respiratoria y a un rápido aumento de las concentraciones en el SNC.

Es difícil cuantificar el nivel plasmático de BDZ para producir un compromiso respiratorio. Existen muchos factores que influyen en ello como el peso, la tolerancia, la edad, los co-inhibidores y la genética [9]. Existen pruebas de detección de BZD como el inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) y la prueba de inmunoensayo multiplicado por enzimas (EMIT), siendo de costo elevado y pocos hospitales las poseen [10].

La toxicidad severa de BDZ puede producir un estado comatoso. Las estancias hospitalarias más largas, mayores tasas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y una mayor necesidad de ventilación mecánica y el uso de agentes de reversión (es decir, flumazenil) se da por sobredosis de alprazolam [11].

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años masculino, acude al servicio de emergencia del Hospital Luis F Martínez en la ciudad de Cañar, por presentar ingesta voluntaria por intento autolítico de doce tabletas de alprazolam de 0.25 mg, hace 4 horas aproximadamente. Signos Vitales: Frecuencia cardíaca: 78 por minuto. Tensión arterial: 90/50 mmHg. Frecuencia Respiratoria: 24 por minuto. Saturación de oxígeno: 93 %. Peso: 50 Kg. Talla: 160 cm. IMC: 19.5. Examen Físico: Apariencia general: regular. Actividad psicomotora: disminuida. Cabeza: normocefálica. Ojos: isocoria, normoreactividad pupilar. Oídos: conductos auditivos externos permeables, normoacusia bilateral. Nariz: fosas nasales permeables. Cuello: simétrico sin adenopatías. Tórax; simétrico, elasticidad y expansibilidad conservada. Ruidos cardíacos: R1 y R2 sincrónicos con el pulso. Abdomen: Blando, simétrico, dolor en epigastrio a la palpación profunda. Ruidos hidroaéreos conservados. Extremidades superiores: heridas cicatrizales lineales más de veinte en cada antebrazo. Extremidades inferiores: simétricas, móviles. Examen neurológico: somnoliento, enlentecimiento del lenguaje con disartria y mareo. Pares craneales: sin alteración.

Antecedentes patológicos personales: Lesiones auto inflingidas en extremidades superiores hace 2 años.

Antecedentes patológicos familiares: dos tíos paternos con intentos de autolisis.

Tratamiento: NPO, control de signos vitales cada 2 horas, cloruro de sodio, omeprazol, interconsulta a psicología, interconsulta a psiquiatría, control de posible fuga hospitalaria, exámenes complementarios: biometría hemática, perfil renal, perfil hepático, transaminasas, VIH, VDRL, toxicológico en orina.

Exámenes complementarios dentro de la normalidad. Interconsulta a Psicología: paciente con depresión mayor, al momento con intento de autolisis. Se recomienda terapia cognitiva conductual individual y abordaje sistémico familiar.

Interconsulta a Psiquiatría: Depresión mayor. Escitalopram 20 mg VO al día. Risperidona 5 gotas cada 8 horas por 10 días. Control en 2 semanas, Se recomienda terapia cognitivo conductual personal y

seguimiento por psicología.

Medicina Familiar: se realiza abordaje de paciente y de familia y se coordina un equipo en atención primaria conformado por un médico, psicólogo, enfermera, trabajador social y técnico de atención primaria en salud para visita en domicilio cada 15 días. Además, se comunica caso a junta parroquial y se compromete a seguimiento cercano de paciente y su familia.

Paciente presenta mejoría favorable a las 72 horas y es dado de alta en mejores condiciones.

DISCUSIÓN

La depresión respiratoria profunda rara vez es provocada por la ingesta oral de BDZ. Se debe investigar la ingesta de co-inhibidores para el manejo invasivo de vía aérea o inestabilidad cardiopulmonar. En estudio realizado por Matalí et al., en un hospital de España observó que el 5.4 % de los adolescentes tenían intoxicación por sustancias como benzodiacepinas, cannabis, cocaína, heroína, éxtasis y alucinógenos [12].

Otro estudio realizado en Australia incluyó 2063 ingresos por sobredosis de BZD entre de 1987 y octubre 2002. De los cuales 131 ingresos fueron sobredosis de alprazolam, 823 sobredosis de diazepam y 1109 otras sobredosis de BZD. La mediana de hospitalización para las sobredosis de alprazolam fue de 19 h. Se concluyó que el alprazolam fue significativamente más tóxico que otras BZD [6]. No se conoce el umbral de toxicidad de las BDZ como causa de depresión respiratoria. La presentación clásica en sobredosis de BZD aislada consiste en una depresión del SNC con signos vitales normales. Muchos pacientes son capaces de proporcionar una historia adecuada. La mayoría de ingestas intencionales de BZD involucran al etanol.

Los pacientes con una ingesta clínicamente aparente manifiestan dificultad para hablar, ataxia y estado mental alterado (más comúnmente deprimido). El compromiso respiratorio es poco común con las ingestiones orales aisladas, pero se puede observar cuando los pacientes ingieren agentes hipnóticos sedantes adicionales (como etanol) o cuando los médicos administran BZD como uno de varios agentes para la sedación de procedimiento. El último escenario más a menudo conduce a la depresión respiratoria debido a la administración intravenosa de BZD y el consiguiente aumento rápido de las concentraciones del sistema nervioso central.

Las dosis requeridas para producir compromiso respiratorio son difíciles de cuantificar y dependen

de muchos factores, como la tolerancia, el peso, la edad, los co-inhibidores y la genética.

La descontaminación gastrointestinal con carbón activado generalmente NO es beneficiosa en casos de ingestión aislada de BZD y aumenta el riesgo de aspiración. En un estudio realizado por Amigó et al. [13], en un hospital de Barcelona España, revela que el uso del carbón activado se asocia a una mayor estancia en urgencias e ingreso hospitalario. Además, son frecuentes los vómitos.

Diagnóstico diferencial: El estado mental alterado, un hallazgo común en la sobredosis de BZD, se encuentra en una amplia gama de condiciones médicas y toxicológicas.

La sobredosis de BZD generalmente se sospecha por la historia clínica y el examen físico. Muchos medicamentos comparten características clínicas con BZD en sobredosis como sedantes, hipnóticos, etanol, barbitúricos, gamma hidroxibutirato e hidrato de cloral [14].

El toxidromo es un sedante hipnótico que cuya intoxicación produce un estado mental deprimido, un examen físico sin complicaciones y signos vitales normales, de ahí la descripción común "coma con signos vitales normales". La intoxicación con etanol y fenobarbital puede descartarse obteniendo concentraciones séricas.

Las condiciones médicas que cursan con un estado mental alterado son: hipoglucemia, la exposición al monóxido de carbono, accidente cerebrovascular, la meningitis y la encefalitis

Pruebas de detección de BZD: la prueba de orina identifica metabolitos de 1,4-benzodiazepinas, como oxacepam. Esta prueba no detecta clonazepam, loracepam, midazolam o alprazolam. Por lo que se usaría esta prueba si se sospecha de ingesta de oxacepam.

Sin embargo, el peso del paciente, la presencia de coadyuvantes, la cantidad de fármaco ingerido y la edad, pueden alterar la farmacocinética y afectar las pruebas de detección de drogas en la orina. En general, los metabolitos BZD pueden detectarse tan pronto como tres horas después de la ingestión y pueden permanecer detectables por hasta dos semanas.

Un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa, como el efavirenz, da resultados falsos positivos para BZD.

Las pruebas para detección de BZD no están

disponibles de manera rutinaria en las áreas de emergencia, además existe poca correlación con la clínica del paciente y no ayudan al tratamiento ni al pronóstico [15].

Pruebas de diagnóstico generales: [16] Glucosa capilar: para descartar hipoglicemia, niveles de paracetamol y salicilatos para descartar estas co-ingestas comunes en intentos auto líticos, [17] electrocardiograma para descartar envenenamiento de fármacos que alteran el sistema de conducción por fármacos que afectan los intervalos QRS o QTc, prueba de embarazo en mujeres en edad fértil y concentración de etanol en suero, en pacientes con sospecha de sobredosis de BZD, dada la dificultad de distinguir entre los efectos clínicos de las BZD y el etanol.

Tratamiento en la sala de emergencia: En sobredosis de BZD aislada: es probable que solo sea necesario un historial, un examen físico (prestando especial atención a los signos de disfunción respiratoria, traumatismos y envenenamiento por parte de los coadyuvantes) y un control regular. El período de observación y disposición depende de los hallazgos clínicos. En sobredosis de BZD con co-ingestión de un depresor (etanol es el más común): evaluación rápida de las vías respiratorias y la circulación. (Intubación endotraqueal no debe demorarse en caso de ser necesario), oxígeno, acceso intravenoso, monitoreo cardíaco continuo, glucosa en suero con punción digital, capnografía puede ser útil para controlar pacientes con riesgo de hipoventilación, como puede ocurrir con una sobredosis grave de benzodiazepinas.

La sobredosis de BZD que involucra a un coadyuvante, como un opioide o alcohol, aumenta el riesgo de complicaciones peligrosas. En pacientes con sobredosis de BZD complicada por depresión o insuficiencia respiratoria, puede haber una sobredosis de opiáceos concomitantes y es razonable administrar dosis apropiadas de naloxona parenteral. La naloxona es mucho más segura que el flumazenil.

El uso del carbón activado para realizar el lavado gástrico NO es beneficioso en casos de ingestión aislada de BZD y aumenta el riesgo de aspiración. Es innecesario realizar el lavado gástrico por la dificultad de hacerlo en un paciente obnubilado y porque no existen preparaciones de liberación sostenida.

Antídoto: flumazenil: es un antagonista competitivo no específico del receptor BZD. Su uso es muy controvertido en caso de sobredosis de BZD. Se usa para revertir la sedación inducida por

BZD después de anestesia general, sedación de procedimiento o sobredosis. La aparición de convulsiones tras administración de flumazenil puede ser desencadenado en aquellos pacientes que han desarrollado tolerancia a las BZD por el uso o abuso de manera crónica. El flumazenil NO revierte completamente la depresión respiratoria causada por la sobredosis de BZD.

El flumazenil parece ser seguro y efectivo cuando se usa para revertir los efectos sedantes de una BZD administrada para sedación de procedimiento en pacientes que no usan BZD crónicamente [16].

Dosis: Adultos: 0,2 mg por vía intravenosa (IV) durante 30 segundos. Se pueden administrar dosis repetidas de 0.2 mg, hasta una dosis máxima de 1 mg, hasta que se logre el efecto deseado. En caso de re-sedación, el régimen de dosificación se puede repetir, pero no debe administrarse más de 3 mg de flumazenil en una hora.

Niños: dosis inicial: 0.01 mg / kg administrada por vía intravenosa durante 15 segundos (dosis máxima de 0.2 mg). La dosis inicial puede seguirse a intervalos de uno o más minutos con hasta cuatro dosis repetidas de 0.005 a 0.01 mg / kg (máximo 0.2 mg) por dosis. La dosis máxima NO debe exceder 1 mg total o 0.05 mg / kg; la dosis más baja es preferible. EL máximo efecto de flumazenil en una sola dosis sucede en aproximadamente de 6 a 10 minutos después de la administración intravenosa.

La duración del flumazenil es corta (0.7 a 1.3 horas) y la duración del efecto de una BZD de acción prolongada o una dosis de BZD grande puede exceder la de flumazenil.

Es importante hacer seguimiento en el primer nivel de atención para prevención de mortalidad y morbilidad, trabajando en conjunto con el médico familiar, psicología, psiquiatría, trabajo social y líderes comunitarios [18].

CONCLUSIÓN

La intoxicación por benzodiazepinas orales de forma aislada rara vez causan depresión respiratoria. Por lo que se rompe el mito de los médicos al pensar que una intoxicación por benzodiazepinas es igual a depresión respiratoria. Cuando existe co-ingesta de depresores del sistema nervioso central como el etanol existe mayor probabilidad de desarrollar depresión respiratoria. El antídoto para la intoxicación por benzodiazepinas es el flumazenil, cuyo uso es controversial. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado no es beneficiosa en casos de ingestión aislada de BZD y aumenta el riesgo de aspiración. El lavado gástrico es innecesario debido

a la rareza de las preparaciones de liberación sostenida y la dificultad de iniciar el tratamiento en el paciente obnubilado. Además, se debe hacer seguimiento en el primer nivel de atención para prevención de mortalidad y morbilidad. No solo se deben desarrollar protocolos para el tratamiento bioquímico y toxicológico sino también se debe abarcar el contexto sociocultural del adolescente.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Vázquez Bustos Wilson Patricio. Médico Postgradista en Medicina Familiar y Salud Comunitaria. Universidad de Cuenca

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3091-4906>

- Guamán Vásquez Ana Paulina . Licenciada en Enfermería. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Cuenca.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2661-9066>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

VW., GA.: Seguimiento del paciente. Elaboración de la información. Revisión bibliográfica. Discusión del artículo. Elaboración del documento final.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howard, G. Gupta, A. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. 22 de agosto de 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal?search=intoxicacion%20por%20benzodiazepinas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Huff, S. Evaluation of abnormal behavior in the emergency department. 23 de mayo de 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-abnormal-behavior-in-the-emergency-department/print?source=see_link
3. IMSS. Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas en los tres niveles de atención. Guía de Práctica Clínica. 2017; Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-664-13/RR.pdf>
4. Jönsson AK, Söderberg C, Espnes KA, Ahlner J, Eriksson A, Reis M, et al. Sedative and hypnotic drugs—Fatal and non-fatal reference blood concentrations. *Forensic Sci Int*. marzo de 2014;236:138-45.
5. Sgarlato A, deRoux SJ. Prescription opioid related deaths in New York City: a 2 year retrospective analysis prior to the introduction of the New York State I-STOP law. *Forensic Sci Med Pathol*. septiembre de 2015;11(3):388-94.
6. Buykx P, Loxley W, Dietze P, Ritter A. Medications used in overdose and how they are acquired - an investigation of cases attending an inner Melbourne emergency department. *Aust N Z J Public Health*. agosto de 2010;34(4):401-4.
7. Woo, T. Benzodiazepine use disorder_ Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, and diagnosis. 26 de septiembre de 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-use-disorder-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-and-diagnosis?search=trastorno%20por%20uso%20de%20Benzodiazepinas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Kennebeck, S. Bonin, L, PhD. Suicidal behavior in children and adolescents. *Epidemiology and risk factors*. 17 de noviembre de 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/suicidal-behavior-in-children-and-adolescents-epidemiology-and-risk-factors/print?source=see_link
9. Schreiber. J. Culpepper, L. Suicidal ideation and behavior in adults. 19 de febrero de 2018; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/suicidal-ideation-and-behavior-in-adults/print?source=see_link
10. Charlier CJ, Plomteux GJ. Evaluation of Emit® Tox Benzodiazepine and Barbiturate Assays on the Vitalab Viva Analyser and FPIA on the Abbott ADx Analyser. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 11 de enero de 2000 [citado 19 de abril de 2018];38(7). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2000.38.issue-7/cclm.2000.089/cclm.2000.089.xml>
11. Alprazolam Drug information. 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/alprazolam-drug-information?search=alprazolam%20drug%20info&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
12. Matalí Costa JL, Serrano Troncoso E, Pardo Gallego M, Trenchs Sainz de la Maza V, Curcoy Barcenilla A, Luaces Cubells C, et al. Perfil de los adolescentes que acuden a urgencias por intoxicación enólica aguda. *An Pediatr*. enero de 2012;76(1):30-7.
13. Amigó, M. Nogué, S. Miró, Oscar. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores de riesgo asociados a las reacciones adversas. 2010;
14. Rhyee, S. General approach to drug poisoning in adults. 10 de agosto de 2016; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/general-approach-to-drug-poisoning-in-adults/print?source=see_link
15. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre la Salud Mental 2013-2020. [Internet]. 2013. Disponible en: www.who.int
16. Kasper DL, Harrison. Principios de medicina interna. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
17. Kennebeck, S B L, PhD. Suicidal ideation and behavior in children and adolescents. *Evaluation and management*. 27 de mayo de 2017; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/suicidal-ideation-and-behavior-in-children-and-adolescents-evaluation-and-management/print?source=see_link
18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual del Modelo de Atención Integral de Salud - MAIS. 2013.