

Convulsiones secundarias a la administracion de flumazenilo en un caso de sobredosis de benzodiazepinas y antidepressivos tricíclicos

Melo¹ OL, Nogué S², Trullás² JC, Aguiló² S y Maciel² A

¹Toxicología Clínica, Universidad del Rosario; Bogotá, Colombia. ²Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Barcelona

Recibido 28 de Agosto de 2003 / Aceptado 4 de Febrero de 2004

Resumen: El flumazenilo es un antagonista competitivo del receptor GABA que revierte con eficacia los efectos de la sobredosis por benzodiazepinas. Es un medicamento seguro, aunque se han descrito algunos efectos adversos poco frecuentes, entre ellos las convulsiones. Se presenta el caso de un paciente de 30 años, que fue encontrado en coma después de tomar un número indeterminado de tabletas de benzodiazepinas y antidepressivos tricíclicos en un intento suicidio; tras la administración de flumazenilo, desarrolló una convulsión tónico-clónica generalizada. Durante su evolución tuvo que ser ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar insuficiencia respiratoria secundaria a una broncoaspiración, de la cual evolucionó satisfactoriamente en 48 horas. Se revisan los factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones por la utilización de este antídoto y se dan algunas recomendaciones para el uso seguro del flumazenilo.

Palabras clave: Flumazenilo, benzodiazepinas, coma, convulsiones, antidepressivos tricíclicos.

Abstract: Seizures after flumazenil administration in a case of combined benzodiazepine and tricyclic antidepressant overdose. Flumazenil is a competitive inhibitor of the GABA receptor which effectively counteracts the effects of benzodiazepine overdose. It is considered to be safe, although infrequent adverse effects, including seizures, have been described. We present the case of a 30-year-old patient who was found in coma after taking an unknown amount of benzodiazepines and tricyclic antidepressants in an attempt to commit suicide. After the administration of flumazenil, the patient suffered generalized tonic-clonic seizure. The patient was admitted to the ICU due to respiratory insufficiency secondary to broncoaspiration, with a satisfactory evolution after 48 hours. The risk factors for the development of seizure after flumazenil administration are discussed, recommendation for its safe use are suggested.

Key words: Flumazenil, benzodiazepines, coma, seizures, tricyclic antidepressant.

Introducción

El flumazenilo, es un inhibidor competitivo del receptor g-acido aminobutírico, con una gran efectividad para antagonizar los efectos de la sobredosis por benzodiazepinas pura o asociada [1, 2], en pacientes de cualquier edad y que estén con un grado de coma inferior a 12 puntos según la escala de Glasgow [3,5]. El flumazenilo es también eficaz para revertir la sedación o anestesia después de cualquier procedimiento en el que se hayan aplicado benzodiazepinas [2] y también es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial del paciente que se remite al Servicio de Urgencias en coma de origen desconocido, presumiblemente de etiología tóxica [3-5].

Aunque es un medicamento relativamente seguro, se han descrito algunos efectos adversos infrecuentes como náuseas, vómitos, ansiedad, agitación, arritmias y convulsiones [1,2,6,7]. Se presenta el caso de un paciente que desarrolló una convulsión tónico-clónica generalizada tras la administración de flumazenilo.

Caso clínico

Un hombre de 30 años fue remitido al Servicio de Urgencias del Hospital, por haber sido encontrado inconsciente por su familia; en el lugar de los hechos se hallaron blisters vacíos de diazepam (tabletas por 5 mg, 20 unidades), citalopram (tabletas por 20 mg, 14 unidades) y lormetazepam (comprimidos por 1 mg, 60 unidades); también se encontraron algunas tabletas de risperidona y restos de vómito. El paciente tenía de base un trastorno límite de personalidad y antecedentes depresivos de larga evolución, habiendo realizado 5 intentos de suicidio, el primero a los 19 años y el último hacía 2 años. No tenía antecedentes epilépticos.

El paciente ingresó en Urgencias sin poderse precisar el tiempo de evolución desde la ingesta, presentando un estado de coma con una puntuación de 6 en la escala de Glasgow (apertura de ojos-1, respuesta motora-4, respuesta verbal-1), con presión arterial 110/90 mmHg, frecuencia cardíaca 64 por minuto, temperatura 36,5°C y saturación de oxígeno de la hemoglobina del 92%. El examen físico no mostró otros hallazgos patológicos, salvo pupilas mióticas, hipotonía muscular e hiporreflexia tendinosa. El ECG fue normal, así como el hemograma y la bioquímica. Se tomó una muestra de orina para análisis toxicológico que fue positiva para benzodiazepinas y negativa para drogas de abuso (anfetaminas, cocaína, cannabis, opiáceos y metadona). Se indicó la administración de flumazenilo (0,5 mg) con lo que

Correspondencia: Dr. Santiago Nogué, Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Calle Villarroel 170. 08036 Barcelona. E-mail: snogue@clinic.ub.es. Fax: 93-2275693.

mejoró la puntuación en la escala de Glasgow (2+5+2), por lo cual se mantuvo al paciente en observación y con una perfusión continua del mencionado antídoto (0,25 mg/h). A las 10 horas el intoxicado fue evaluado de nuevo, constando un deterioro de su nivel de conciencia (Glasgow 1+3+1), desaturación de oxígeno de la hemoglobina (80%) y marcada hipoventilación del hemitórax derecho; ante la respuesta previa favorable al flumazenilo, se iniciaron nuevamente bolos endovenosos de flumazenilo de 0,25 mg cada minuto, hasta un total de 1 mg; a los 5 minutos, el paciente presentó una convulsión tónico-clónica generalizada, que duró unos 15 segundos, que cedió espontáneamente. Una gasometría arterial mostró una acidosis metabólica con hipoxemia severa (pO₂ 47 mmHg), por lo que se decidió realizar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica. En la radiografía de tórax se observó una atelectasia del hemitórax derecho e imágenes alveolares en la base del hemitórax izquierdo compatibles con una broncoaspiración, por lo cual se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina y ácido clavulánico y se trasladó al Área de Vigilancia Intensiva. Se tomó una nueva muestra de orina (12 horas después del ingreso) que se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución y que mostró la presencia de antidepresivos tricíclicos. La crisis convulsiva fue atribuida a la administración del flumazenilo en un paciente intoxicado con antidepresivos tricíclicos y con complicaciones respiratorias, por lo que no se consideró indicada la práctica de un electroencefalograma ni de un TAC craneal. La monitorización electrocardiográfica continua del paciente no mostró trastornos del ritmo, ni de la conducción ni de la repolarización. A las 24 horas el paciente había recuperado la conciencia y mejorado de su insuficiencia respiratoria, por lo que se pudo retirar la ventilación mecánica y extubar sin complicaciones. Al ser interrogado, confirmó la ingesta voluntaria de diazepam, clomipramina y lormetazepam, sin recordar la cantidad ni la hora del intento de autólisis. La evolución del paciente fue favorable y pudo ser dado de alta del Hospital una semana más tarde.

DISCUSION

El flumazenilo es una imidabenzodiazepina hidrosoluble, con una estructura química muy similar al midazolam, y que se comporta como un antagonista competitivo a nivel del receptor benzodiazepínico (especialmente el receptor BZ2 o W2 a nivel del GABA_A). Su eficacia está determinada por la dosis [1-3].

La administración de flumazenilo puede acompañarse, en menos del 1% de los casos, de efectos adversos de tipo gastrointestinal (hipo, náuseas, vómito), cardiovascular (arritmias ventriculares, bloqueos de conducción, hipo o hipertensión, dolor torácico), neurológico (cefalea, parestesias, opistótonos, convulsiones) o psiquiátrico (ansiedad, confusión, alteraciones cognitivas y ataques de pánico) [1,2,6,7,9-12].

La capacidad del flumazenilo para precipitar convulsiones en animales intoxicados con antidepresivos tricíclicos ha sido claramente demostrada [8]. Spivey [9] revisó 43 casos de convulsiones asociadas, al menos temporalmente, con la administración intravenosa de flumazenilo, y esta complicación estuvo muy relacionada con la dosis del antídoto. Las convulsiones no se consideran un efecto tóxico directo del flumazenilo, sino que se atribuyen al efecto proconvulsivante de los antidepresivos tri-

cíclicos, que es potenciado con el uso del flumazenilo, ya que este antídoto revierte el efecto anticonvulsivante de las benzodiazepinas en el caso de sobredosis mixtas de benzodiazepinas y tricíclicos. En la citada revisión se constata que el 42% de los pacientes que convulsionaron tras la administración de flumazenilo, habían ingerido antidepresivos tricíclicos, y que esta complicación se asoció a la presencia de un ensanchamiento del QRS en el ECG; otros casos de convulsiones son atribuidos a un síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas inducido por el flumazenilo. Haverkos [12] describe una paciente de 39 años con antecedentes de crisis convulsivas, que haber ingerido una mezcla de antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas, y que presentó un *status* epiléptico después de la administración de flumazenilo. Mintzer et al [13] también ha demostrado la capacidad del flumazenilo para desencadenar un síndrome de abstinencia en consumidores crónicos de benzodiazepinas. A pesar de esta conocida asociación entre el flumazenilo y las convulsiones, nunca debe perderse de vista que un intoxicado puede también convulsionar por otros motivos como la hipoxemia, el bajo gasto cardíaco, el traumatismo craneoencefálico asociado o un accidente vascular cerebral, y que estas causas han de ser también excluidas por criterios clínicos, gasométricos, hemodinámicos o con ayuda de las exploraciones complementarias adecuadas.

Ante un paciente que se sospecha que ha ingerido benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos, u otros tóxicos con riesgo de inducir convulsiones (como cocaína, litio, metilxantinas, isoniazida, propoxifeno, inhibidores de la monoaminoxidasa, bupropion o ciclosporina), se debe intentar evitar el uso de flumazenilo, o utilizarlo con algunas precauciones como corregir, en caso necesario, la hipoxia o la hipotensión antes de utilizar este antídoto, administrando siempre dosis progresivas que no superen los 0,25 mg por minuto. Debe evitarse su aplicación en pacientes epilépticos y en los consumidores adictivos de benzodiazepinas y, en cualquier caso, valorando siempre la relación riesgo/beneficio que puede obtenerse con el uso de este antídoto.

Bibliografía

- Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V (1997). A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. *Drug Saf* 17: 181-196.
- Wanke L (2003). Flumazenil. *Drugdex drug evaluations. Micromedex healthcare series*, volumen 117.
- Munné P (1996). Flumazenil. En: Munné P, Nogué S, Millá J. *Antídotos. ¿Cuándo y cómo utilizarlos?* Edicomplet, Barcelona, 53-58.
- Kulka PJ, Lauen PM (1992). Benzodiazepine antagonists. An update of their role in the emergency care of overdose patients. *Drug Saf*, 7:381-386.
- Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ (1996). Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med*, 27: 730-735.
- Mullins ME (1999). First-degree atrioventricular block in alprazolam overdose reversed by flumazenil. *J Pharm Pharmacol*, 51: 367-370.

7. Short TG, Maling T, Galletly DC (1988). Ventricular arrhythmia precipitated by flumazenil. *Br Med J*, 296: 1070-1071.
8. Lheureux P, Vranckx M, Ledeu D, Askenasi R (1992). Flumazenil in mixed benzodiazepine/tricyclic antidepressant overdose: a placebo-controlled study in the dog. *Am J Emerg Med*, 10: 184-188.
9. Spivey WH (1992). Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther*, 14: 292-305.
10. Mordel A, Winkler E, Almog SH, Tirosh M, Ezra D (1992). Seizures after flumazenil administration in a case of combined benzodiazepine and tricyclic antidepressant overdose. *Crit Care Med*, 20: 1733-1734.
11. Bodenham AR (1989). Death after flumazenil. *Br Med J*, 299: 457.
12. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE (1994). Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. *Ann Pharmacother*, 28: 1347-1349.
13. Mintzer MZ, Stoller KB, Griffiths RR (1999). A controlled study of flumazenil-precipitated withdrawal in chronic low-dose benzodiazepine users. *Psychopharmacology*, 147: 200-209.