

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica GPC

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y tratamiento de las INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS en los Tres Niveles de Atención

Guía de Referencia Rápida
Catálogo Maestro de GPC: **SS664-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS	3
2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS.....	4
3. HISTORIA NATURAL DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS.....	5
4. CUADROS Y DIAGRAMAS DE FLUJO.....	12

1. CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR
OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS EN LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN

CIE-10: T40.2 OTROS OPIÁCEOS. CODEÍNA, MORFINA
T42.4 BENZODIACEPINAS

2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS

DEFINICIÓN

La intoxicación aguda por opiáceos, se origina por la sobredosis de los fármacos que se utilizan para el tratamiento del dolor, la tos y la diarrea; tales fármacos pueden ser derivados del opio u opiáceos sintéticos. La intoxicación se produce con dosis terapéuticas de estos fármacos, que tienen interacción farmacológica con otro tipo de medicamentos, y potencializan los efectos tóxicos.

Las benzodiazepinas son fármacos hipnótico-sedantes y tienen múltiples aplicaciones (en el tratamiento para el insomnio, neurológico, psiquiátrico, trastornos musculares y como medicación preanestésica). Pueden ocurrir efectos tóxicos: en sobredosis, en dosis terapéuticas se potencializan los efectos de intoxicación en interacción farmacológica con otros medicamentos, y también debido a atributos del paciente, como la edad, sexo, y estado de nutrición.

CONTEXTO

Las muertes por intoxicación no intencionada se han incrementado dramáticamente en la última década, y la causa de este incremento ha sido el resultado de sobredosis de medicamentos prescritos con receta. A pesar de esta tendencia, existe limitación en el entendimiento del comportamiento de las intoxicaciones, tanto accidentales como intencionales, asociadas a medicamentos recetados.

3. HISTORIA NATURAL DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS

PROMOCIÓN

Los opiáceos actúan sobre los mismos receptores del sistema nervioso central, en las ligas de los opioides endógenos que son péptidos: endorfinas, dinorfinas, encefalinas y orfanina.

El sistema de los receptores opioides "mu" no es estático, por lo que puede responder al efecto de los fármacos con un aumento de la tolerancia o de la sensibilidad de cada persona.

Es importante señalar que el efecto adverso, o efecto secundario, no es sinónimo de intoxicación. Existe evidencia de variabilidad en la tolerancia y sensibilidad en los pacientes, por lo que es factible que en ocasiones se confunda cuando se trata de una intoxicación o de un efecto adverso.

En la década de 1960 se presenta el lanzamiento de las benzodiazepinas al mercado de la terapéutica. Su prescripción médica ha desarrollado una fácil accesibilidad a estos fármacos. En la actualidad existe una amplia difusión de estas sustancias psicoactivas; se pueden obtener con o sin receta médica, lo que las convierte en una de las variedades de sustancias adictivas para los usuarios.

Un estudio concluyó que el uso de las benzodiazepinas puede ser un factor de riesgo para la demencia en las personas de la tercera edad, por lo que se debe evitar su administración en esta población.

PROMOCIÓN

En EUA se realizó un estudio de hospitalización por intoxicaciones; se encontró un total de 65% de intoxicaciones de tipo no intencional (accidental) por opiáceos, sedantes y tranquilizantes que habían sido recetados. El mayor incremento de las hospitalizaciones fue de intoxicaciones por benzodiazepinas, pero el mayor aumento porcentual (400%) se debió a metadona, en comparación con intoxicaciones por otro tipo de sustancias.

En la actualidad, la intoxicación por opiáceos, sedantes y tranquilizantes es una causa creciente de hospitalización. El ingreso hospitalario en forma temprana ha brindado la mejor oportunidad de comprender los factores contextuales, contribuyendo a mejorar el desarrollo de estrategias de prevención específicas.

Factores de riesgo

Existen factores individuales que incrementan el riesgo de sedación y depresión respiratoria inducida por opioides; sin embargo, la evidencia que lo sustenta es limitada. **Cuadro 1.**

Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian a presencia de sedación y depresión respiratoria se clasifican en dos categorías:

a) Trastornos respiratorios del sueño

- Apnea obstructiva del sueño
- Apnea central del sueño
- Síndrome de resistencia de la vía aérea superior

b) Complicaciones pulmonares posoperatorias (atelectasias, neumonía y falla respiratoria)

Se recomienda una evaluación, identificación y documentación de condiciones existentes, comorbilidades y otros factores que pueden poner en riesgo a los pacientes a desarrollar sedación profunda y depresión respiratoria con la administración de opioides.

DIAGNÓSTICO

El uso terapéutico apropiado de los opiáceos ha demostrado seguridad y eficacia. Sin embargo, cuando existe una sobredosis o hay factores de sensibilidad y tolerancia del paciente, los efectos tóxicos son predecibles y comúnmente se presenta depresión neurológica, depresión respiratoria y miosis.

Los efectos tóxicos de los opiáceos se dividen de acuerdo a los aparatos y sistemas afectados:

- a) **Cardiovascular:** bradicardia, hipotensión ortostática, vasodilatación periférica
- b) **Dérmica:** sudoración, prurito
- c) **Endocrina:** liberación y reducción de la hormona antidiurética, liberación de prolactina, liberación y reducción de la gonadotropina
- d) **Gastrointestinal:** incremento del tono del esfínter anal, aumento de la presión del tracto biliar, reducción de la secreción del ácido gástrico, reducción de la motilidad intestinal
- e) **Neurológico:** analgesia, efecto antitusígeno, euforia, sedación, depresión neurológica, coma, crisis convulsivas (meperidina y propoxifeno), miosis
- f) **Pulmonar:** depresión respiratoria

Se ha descrito que algunos de los efectos que se presentan en la intoxicación aguda por dextrometorfán pueden estar exacerbados por la administración concomitante de fármacos simpaticomiméticos (pseudoefedrina, fenilefrina), antihistamínicos (difenhidramina, bromfeniramina), etanol -el cual se encuentra en combinación con estos fármacos en su presentación de solución o elixires.

En pacientes pediátricos con exposición aguda al dextrometorfán solo o en presentaciones combinadas con otro tipo de fármacos, que presenten miosis, depresión respiratoria y depresión neurológica, se deben descartar otras entidades de origen infeccioso.

DIAGNÓSTICO

Para descartar que sea una intoxicación por este opiáceo es de suma importancia aplicar la prueba diagnóstico-terapéutica con naloxona, ya que al observar una mejoría notable se establece el diagnóstico y el tratamiento antidotal específico.

Las benzodiazepinas tienen efectos diferentes; las manifestaciones de toxicidad más importantes en la intoxicación aguda son: somnolencia, debilidad generalizada, hiporreflexia, ataxia, disartría, nistagmus y deterioro del estado de conciencia.

En la exploración física, en particular para las benzodiazepinas, se pueden encontrar pistas de exposición basándose en ciertos hallazgos físicos y clínicos.

Se ha descrito la hipotermia como un síntoma de efecto tóxico de las benzodiazepinas. Sin embargo, también se ha descrito con mayor frecuencia miosis, depresión neurológica y depresión respiratoria, en casos graves se presentan manifestaciones cardiovasculares: taquicardia, hipertensión o hipotensión arterial, agitación psicomotriz, coma y muerte.

Entre las pruebas de laboratorio que se utilizan para detectar las benzodiazepinas existe la determinación cualitativa en orina, con el método de ELISA.

En la determinación cuantitativa en sangre y orina se emplea la cromatografía de líquidos con espectrofotometría de masas (HPLC/MS), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS). La detección del mal uso y abuso de los opiáceos y benzodiazepinas se facilita con la prueba de drogas en orina (*Urine Drugs Testing* - UDT); esta prueba es de inmunoensayo se realiza en el consultorio, con una exactitud y especificidad de 83%.

TRATAMIENTO

En la prescripción de opiáceos es recomendable conocer la dosis terapéutica de cada tipo de estos medicamentos. Cuando el paciente reciba tratamiento con estos fármacos, se les debe informar a él y a los familiares los datos de alarma asociados a intoxicación. Si el paciente está recibiendo otro tipo de fármacos que puedan interactuar farmacológicamente con los opiáceos, se deben buscar otras opciones de tratamiento. Todo paciente con intento suicida, abuso intencional, intención maliciosa (niño con abuso o negligencia), debe ser referido a un servicio de urgencias.

La primera medida que se debe implementar en todo paciente con intoxicación aguda por opiáceos o benzodiacepinas es el soporte vital básico (protección de la vía aérea, soporte respiratorio y circulatorio).

No inducir el vómito, ya que se ha demostrado que conlleva más riesgos que beneficios, como broncoaspiración.

No administrar carbón activado a nivel prehospitalario (en casa), ya que se desconoce el estado clínico del paciente con exposición a este tipo de fármacos.

Los pacientes con sospecha o confirmación de intoxicación aguda por opiáceos con depresión respiratoria deben ser asistidos con ventilación con mascarilla, seguida de la administración de naloxona o nalmefene, y en caso de que no responda se debe implementar manejo avanzado de la vía aérea.

Las dosis de naloxona son:

- Adultos y niños >20 kg: 0.4 a 2 mg IV, repetir cada 2 a 3 minutos hasta lograr una respuesta adecuada (no pasar de 10 mg)
- Niños <20 kg: 0.01 mg/kg, repetir cada 2 a 3 minutos hasta lograr una respuesta satisfactoria
- En caso de que se requiera dosis de mantenimiento, se recomienda infusión continua cada 4 h durante 12 a 24 h, según el grado de intoxicación

TRATAMIENTO

Se recomienda implementar monitoreo continuo de los pacientes después de revertir la intoxicación por opioides, ante la necesidad potencial de dosis posteriores de naloxona dependiendo del grado de intoxicación y vida media del opiáceo, en bolo o infusión continua. **Cuadro 2.**

La dosis recomendada de nalmeferne es de 1 a 2 mg endovenoso, hasta obtener respuesta adecuada, con dosis tope de 24 mg.

Las reacciones adversas reportadas en el manejo de la intoxicación por opioides son: vómito, diarrea, mareos y temblores. Otros efectos severos por la administración de naloxona son: convulsiones y edema pulmonar, especialmente en usuarios habituales de opioides. Las reacciones adversas por nalmeferne son similares, incluyendo edema pulmonar.

Para decidir el tratamiento específico de flumazenil en pacientes con intoxicación aguda por benzodiazepinas, se debe reinterrogar el empleo concomitante con otro tipo de fármacos (antidepresivos tricíclicos, uso crónico de benzodiazepinas), existencia de enfermedad adyacente (cardiológica, neurológica y respiratoria) y descartar adicción a drogas de abuso.

En un estudio de intoxicación aguda por benzodiazepinas, el tratamiento con flumazenil mejoró la insuficiencia respiratoria y el estado de conciencia en 70% de los pacientes. El flumazenil es efectivo y se asocia a baja frecuencia de efectos adversos. Se recomienda tomar en cuenta los factores de riesgo (ingesta previa de anticonvulsivantes, historia de convulsiones, dependencia de benzodiazepinas u otras) que contraindiquen el uso de flumazenil.

El flumazenil se ha contraindicado en pacientes con intoxicación aguda por benzodiazepinas, debido al riesgo de convulsiones.

El flumazenil es seguro y eficaz, y al menos en la población pediátrica no existe contraindicación para utilizarlo.

TRATAMIENTO

Las dosis de flumazenil son:

Adultos

- Dosis inicial: 0.1 a 0.3 mg vía endovenosa durante 30 segundos
- Infusión continua: 0.3 a 0.5 mg/h (intoxicación pura) y ≥ 1 mg/h (intoxicación mixta)
- Dosis máxima de 2 a 5 mg (en intoxicación pura la dosis máxima requerida es < 1 mg, a diferencia de intoxicación mixta, que requiere dosis altas, hasta de 2 mg)
- En caso de nueva sedación, administrar flumazenil a dosis inicial efectiva o altas dosis, ya sea en bolo endovenoso, infusión continua o ambas

Neonatos y pediátricos

- Dosis inicial: 10 a 20 mcg/kg
- La re-sedación en población pediátrica se previene administrando la dosis inicial efectiva o una tasa de infusión de 10 a 50 mcg/kg/h ajustado al peso corporal y efectos clínicos

Pacientes adolescentes y adultos con intento suicida, que presentan manifestaciones clínicas de toxicidad, como miosis, depresión respiratoria y neurológica orientan a una intoxicación por benzodiazepinas; sin embargo, el interrogatorio a los familiares no siempre es confiable, y ante la probabilidad de que haya coingestión de otro tipo de fármacos y el desconocimiento de antecedentes de exposición a drogas de abuso, se les brinda el tratamiento específico con dosis múltiple de carbón activado.

La dosis de carbón activado es de 1 g/kg/dosis diluido en 1 g de manitol 20% (1 g = 5 ml), administrado en intervalos de cada 4 horas hasta completar seis dosis (24 horas). Se recomienda dosis múltiples (dos o más dosis) de carbón activado en pacientes con intoxicación aguda por opiáceos y sin antecedente de ingesta.

Se recomienda como máximo dos dosis de carbón activado en pacientes con intoxicación por opiáceos y antecedente de ingesta crónica, para evitar revertir el efecto de la enfermedad.

4. CUADROS Y DIAGRAMAS DE FLUJO

Cuadro 1. Factores de riesgo para depresión respiratoria inducida por opioides

Pacientes que puedan tener uno o más de los siguientes factores pueden ser considerados de alto riesgo:

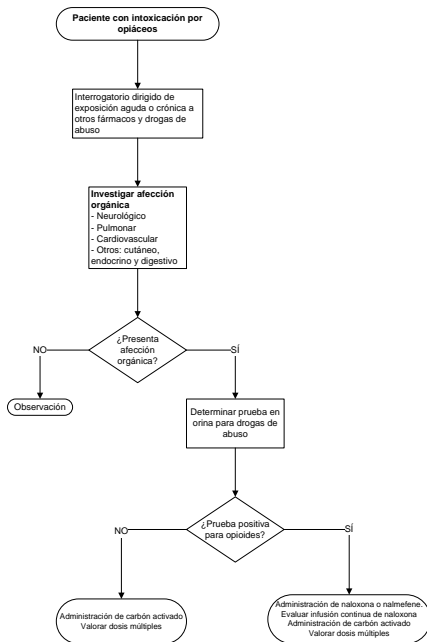
- Edad >55 años
 - Obesidad (índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño no tratada
 - Historia de ronquidos o apneas
 - Somnolencia diurna
 - Retrognatia
 - Circunferencia del cuello $>17.5''$
 - Enfermedad o disfunción pulmonar/cardiaca preexistente (EPOC, ICC)
 - Falla orgánica mayor (nivel de albúmina $<30 \text{ g/l}$, nitrógeno ureico sanguíneo $>30 \text{ mg/dl}$, o ambos)
 - Estado funcional dependiente (incapacidad para caminar cuatro cuerdas o dos conjuntos de escaleras, o requieren asistencia para deambulación)
 - Tabaquismo (>20 paquetes/año)
 - Pacientes con ASA (3-5)
 - Incremento en la dosis requerida de opioides
- Pacientes vírgenes a opioides que requieren de altas dosis de opioides en períodos cortos, por ej., 10 mg IV, o equivalente en la unidad de cuidados posanestésicos (UCPO)
- Pacientes con tolerancia a los opioides, que reciben una cantidad significativa adicional a la dosis habitual, similar a los pacientes que toman analgésicos opioides antes de la cirugía para dolor persistente y reciben diversos bolos de opioides IV en la UCPO, seguido por altas dosis de analgesia controlada por paciente, IV para el control del dolor agudo posoperatorio
- Primeras 24 horas de terapia con opioides (primeras 24 horas posterior a la cirugía)
 - Control del dolor posterior a un período de pobre control
 - Cirugía prolongada (>2 horas)
 - Incisión torácica u otra incisión extensa que pueda interferir con la adecuada ventilación
 - Administración concomitante de agentes sedantes, como benzodiazepinas o antihistamínicos
 - Técnicas con un bolo a dosis altas, por ej., inyección única de morfina neuroaxial
 - Infusión continua de opioides en pacientes
 - Administración de naloxona: pacientes que la han recibido por depresión respiratoria o en riesgo de depresión respiratoria repetitiva

EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), ASA (American Society of Anesthesiologists)

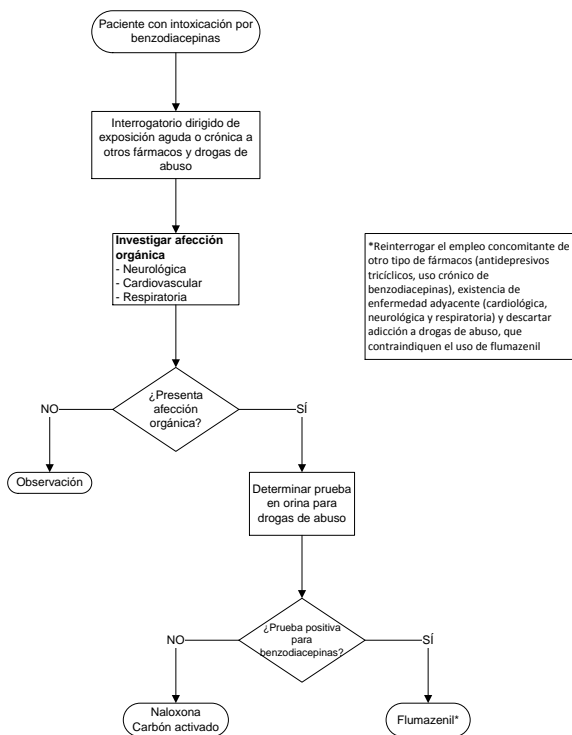
Cuadro 2. Vida media de los opioides

Opioide	Vida media (horas)
Derivados del opio	
- Codeína	2
- Morfina	2-3
Opioides semisintéticos	
- Heroína	3 minutos
- Hidromorfona	2-4
- Oxycodona	1-5
- Oximorfona	1-3
Opioides sintéticos	
- Alfaprodina	2
- Butorfanol	2.5-3.5
- Difenoxilato	14
- Fentanil	1-6
- Meperidina	2-4
- Metadona	52
- Nalbufina	5
- Pentazocina	2-6
- Propoxifeno	3.5-15

Algoritmo 1. Abordaje del paciente con intoxicación por opiáceos.



Algoritmo 2. Abordaje del paciente con intoxicación por benzodiacepinas.



Avenida Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
2012

ISBN: **en trámite**