

6.11 Hipnótico-sedantes

Paula Fonnegra Uribe

Médica Cirujano Universidad Del Bosque
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario
Toxicóloga Clínica CLINICOS IPS
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

Camilo Rojas

Médico Cirujano Universidad Nacional
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario
Toxicólogo Clínico CLINICOS IPS
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

Luis Carlos Rojas

Médico Cirujano Universidad del Rosario
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

Jair Antonio Ruiz Garzón

Médico Cirujano Universidad del Rosario
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

Generalidades

Los hipnóticos-sedantes son xenobióticos que disminuyen la excitabilidad (efecto sedante) e inducen el sueño (efecto de hipnosis)¹. Se ha descrito la sobredosis por hipnótico-sedantes desde la introducción de las preparaciones de Bramido en 1853¹.

Los barbitúricos fueron introducidos en 1903 y dominaron el mercado hasta la primera mitad del siglo XX estando relacionados con la mayoría de intentos de suicidio; para 1960 son introducidas al mercado las benzodiacepinas remplazando rápidamente el uso común de los barbitúricos. Recientemente se han introducido nuevos hipnóticos como zolpidem, zopiclona, eszopiclona y zaleplon, empleados principalmente para el manejo del trastorno de sueño^{1,2}.

En Colombia las intoxicaciones por medicamentos aumentaron un 15% entre 2009 y 2010, para esa misma fecha representaron el 27,44% de las intoxicaciones relacionadas con medicamentos, siendo la exposición suicida la primera causa de notificación y en segundo lugar la exposición accidental³. Así mismo son las sustancias mas empleadas como drogas que facilitan la comisión de delitos en nuestro país, notificándose que hasta un 27% corresponde a benzodiacepinas⁴. En el año 2013 la clase de medicamentos más frecuentemente notificados en los eventos de intoxicaciones fueron los fármacos que ejercen su acción en el Sistema Nervioso Central con 40.87% (3.709 casos), y en este grupo el primer lugar lo ocupó la categoría denominada Ansiolíticos/Hipnóticos y Sedantes con 33.16% (1.229 casos)⁵.

Farmacodinamia

La mayoría de hipnóticos tienen agonismo reversible en los receptores GABA_A, una de las vías principales de neuroinhibición; este receptor está compuesto de cinco subunidades, asociado a un canal de cloro. Al ser activado permite el influjo de iones cloro causando hiperpolarización de la membrana y la inhibición de la transmisión neural⁶. La variación en la afinidad de los diferentes hipnótico-sedantes sobre las distintas subunidades del receptor GABA determina la potencia del efecto hipnótico, sedante o ansiolítico¹. Caso diferente son los medicamentos con efecto GABA no benzodiazepinas o drogas Z, estas moléculas ejercen su efecto sobre la subunidad alfa del receptor GABA⁷. Así mismo pueden tener efecto sobre otros receptores, como la inhibición de los receptores NMDA por el propofol o los receptores del sistema serotoninérgico por el clonazepam¹⁻⁸.

Farmacocinética

Un gran número de los hipnótico-sedantes son rápidamente absorbidos por vía gastrointestinal y presentan una fase de redistribución a otros tejidos especialmente a tejido graso, particularmente los barbitúricos y algunas benzodiazepinas (diazepam, midazolam). En su mayoría son metabolizados por el hígado⁹. Las características farmacocinéticas de los diferentes hipnóticos sedantes se encuentra en la tabla Nº 58.

Tabla Nº 58. Farmacocinética de hipnótico-sedantes

	T_{1/2} min	Unión a proteínas	V_d	Metabolito activo
Benzodiazepinas				
Alprazolam	10 a 14	80	0.8	No
Clonazepam	18 a 50	85.4	No claro	Si
Diazepam	20 a 70	98.7	1.1	Si
Flunitrazepam	16 a 35	80	1.9	Si
Flurazepam	2.3	97.2	3.4	Si
Lorazepam	9 a 19	90	1 - 1.3	No
Midazolam	3 a 8	95	0.8-2	Si
No benzodiazepinas con efecto GABA (Drogas Z)				
Eszopiclone	6	55	1.3	No
Zaleplon	1	92	0.54	No
Zolpidem	1.7	92	0.5	No

	$T_{1/2}$ min	Unión a proteínas	V_d	Metabolito activo
Barbitúricos				
Amobarbital	8 a 42	No claro	No claro	No claro
Butarbital	34 a 42	No claro	No claro	No claro
Pentobarbital	15 a 48	45 – 70	0.5	No claro
Fenobarbital	80 a 120	50	0.5	No
Primidona	3.3 a 22	19	No claro	Si
Tiopental	6 a 46	72 – 86	1.4 - 6.7	No claro
Otros				
Hidrato de Cloral	4 - 9.5	35 – 40	0.6 - 1.6	Si
Etomidato	2.9 - 5.3	47 – 59	2.7	No claro
Propofol	4-23	98	2	No

Abreviaturas: $T_{1/2}$: Vida media V_d : Volumen de distribución.
Tomado de: Lee DC. Sedative-Hypnotics. In: Robert Hoffman, Mary Ann Howland, Neal Lewin, Lewis Nelson LG, editor. Goldfrank's Toxicologic Emergencies,. 10th Editi. McGraw-Hill Professional Publishing; 2014.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son de inicio rápido por vía endovenosa y tardan aproximadamente 30min por vía oral. Los síntomas más comunes se resumen en la tabla N° 59.

Generalmente con dosis bajas se presenta alteración en el habla, ataxia e incoordinación, con dosis mayores el paciente se encuentra comatoso pero con signos vitales relativamente normales¹.

En el examen físico pueden encontrarse algunos hallazgos característicos del hipnótico-sedante causante de la toxicidad. La hipotermia por ejemplo, se describe con la mayoría de estos, sin embargo, es más marcada con los barbitúricos presentándose hasta en el 38% de los casos^{10,11}. También es frecuente la aparición de lesiones bullosas en piel también conocidas como "Ampollas Barbitúricas", las cuales desaparecen a la digitopresión¹².

Medicamentos como el hidrato de cloral se han asociado con la aparición de arritmias cardíacas¹³. Las drogas Z presentan sintomatología similar a los otros hipnótico-sedantes sin embargo se han reportado manifestaciones como agitación, alucinaciones, psicosis y cardiotoxicidad⁷.

Tabla N° 59. Manifestaciones clínicas

SNC	
Incoordinación	Nistagmus
Depresión respiratoria	Alteración del habla
Coma	Amnesia anterógrada
Neuromusculares	
Ataxia	Hipotonía
Cardiovasculares	
Inotropismo Negativo	Cronotropismo Negativo
Hipotensión	
Respiratorias	
Disminución de la frecuencia	
Gastrointestinal	
Náuseas	Emesis
Incontinencia (inusual)	

Tomado de: Restrepo AM. Intoxicación por sedantes-hipnóticos topo benzodiacepinas y barbitúricos. In: Peña LM, Arroyave CL, Aristizábal JJ. UEG, editor. Fundamentos de Medicina Toxicología Clínica. 1ª. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2010. p. 273-95.

Pruebas diagnósticas

En el paciente con alteración del estado de conciencia en el Servicio de Urgencias, la necesidad de solicitar paraclínicos se limita a su empleo como una herramienta que permite excluir alteraciones metabólicas (hipoglicemia, alteraciones electrolíticas, uremia, neuroinfección)¹. El uso de pruebas de detección de benzodiacepinas no resulta de utilidad debido a las reacciones cruzadas de los diferentes miembros de esta familia, que no permiten la identificación de manera adecuada¹⁵. Sin embargo la confirmación de la presencia de fenobarbital puede ser de utilidad, debido a que dentro del manejo de esta intoxicación es útil el uso de múltiples dosis de carbón activado¹⁶. Si bien la determinación cuantitativa de barbitúricos de corta acción ha demostrado tener una relación lineal con la severidad de las manifestaciones clínicas¹¹, esta prueba puede no estar disponible con facilidad; por lo cual no se debe retrasar la atención del paciente hasta tener la concentración plasmática del barbitúrico.

Tratamiento

La muerte secundaria a intoxicación por hipnótico-sedantes es el resultado del paro cardiorrespiratorio. Por esto es importante vigilar y mantener la vía aérea

mediante el uso de oxígeno suplementario, soporte ventilatorio y prevención de la aspiración; sin perder de vista el estado hemodinámico del paciente. Con un adecuado soporte, muy probablemente se recuperará¹.

El uso de las medidas para disminuir la absorción debe evaluarse con cautela en cada paciente. El uso del carbón activado siempre debe ser comparado con el riesgo de broncoaspiración teniendo en cuenta el estado mental, sobre todo si la sustancia requiere dosis repetidas de carbón activado¹⁷, como es el caso de la intoxicación por fenobarbital, ya que esta técnica permite incrementar la eliminación entre un 50 a 80%¹⁻¹⁶.

Otra estrategia en el manejo de la intoxicación por barbitúricos especialmente aquellos con vida media larga como fenobarbital, es el empleo de la alcalinización de la orina, debido a su pK bajo, esta se realiza con bicarbonato de sodio con el fin de lograr un pH urinario entre 7.5-8 incrementando la eliminación entre 5 a 10 veces; sin embargo la utilidad como monoterapia es discutida por lo cual se recomienda su empleo en combinación con las dosis repetidas de carbón activado^{1,19,20}.

No existe antídoto específico para todos los hipnóticos-sedantes. Sin embargo el **Flumazenil**, un fármaco antagonista competitivo de la benzodiazepinas, genera reversión rápida del efecto sedante^{21,22}; se ha demostrado su utilidad en la reversión de la sedación por las drogas Z^{23,24,25,26}.

Dosis recomendadas: Bolo inicial de 0.2 mg intravenosos, si no hay respuesta suministrar 0.3 mg con intervalos entre 30 segundos y 1 minuto, titular hasta un máximo de 5 mg en adultos. En pacientes adictos a las benzodiazepinas o con sospecha se debe titular la dosis (ver capítulo de Antídotos).

No obstante, su empleo se asocia con el desarrollo de convulsiones y arritmias cardíacas, especialmente en pacientes que presentan intoxicación concomitante con otros medicamentos o sustancia psicoactivas como la cocaína o las anfetaminas, por lo tanto no se recomienda su uso rutinario en el servicio de urgencias ya que nunca existirá completa certeza de la historia clínica del paciente^{27,28,29,22}.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

Recomendaciones uso terapia extracorpórea

Los diferentes reportes de caso soportan la utilidad de distintas terapias extracorpóreas en las intoxicaciones por barbitúricos^{16,30}. Se recomienda el uso de terapia extracorpórea en intoxicación por barbitúricos de acción prolongada (Fenobarbital)³¹.

Tabla N°. 60. Indicaciones terapia extracorpórea

En presencia de coma prolongado
En presencia de choque posterior a resucitación con líquidos
Si la toxicidad persiste posterior a múltiples dosis de carbón activado
En presencia de depresión respiratoria que requiere ventilación mecánica
Si los niveles plasmáticos de barbitúricos persisten elevados posterior al uso de múltiples dosis de carbón activado

Tomado de: Mactier R, Lalibert M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. Am J Kidney Dis. 2014;64(3):347–58.

Dentro de la terapia extracorpórea, se recomienda hemodiálisis intermitente como primera elección; la hemoperfusión y terapia de remplazo continuas son modalidades aceptables si no se dispone de hemodiálisis³¹. Se debe continuar con la terapia cuando se logre obtener mejoría clínica del paciente³¹.

Pronóstico y criterios para ingreso a UCI.

La morbilidad generada por hipnótico-sedantes es mucho más alta en paciente adulto mayor y en aquellos con enfermedad cardíaca, respiratoria o renal previa³². Sin embargo, presenta una baja mortalidad, generalmente entre el 0.5 a 2% cuando se realizan las medida de soporte adecuadamente^{11,33}. No obstante, estas cifras tienden a aumentar cuando se presenta una intoxicación severa a pesar del manejo con soporte adecuado³⁴.

Los criterios de ingreso a UCI son: coma con requerimiento de soporte ventilatorio e hipotensión persistente sin respuesta a inotrópicos o disfunción orgánica¹⁶.

Referencias

1. Lee DC. Sedative-Hypnotics. In: Robert Hoffman, Mary Ann Howland, Neal Lewin, Lewis Nelson LG, editor. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, . 10th Editi. McGraw-Hill Professional Publishing; 2014.

2. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013 Sep;28(9):538–48.
3. Urrego Novoa JR, Díaz Rojas JA. Comportamiento de la intoxicación por sustancias químicas , medicamentos y sustancias psicoactivas en Colombia, 2010, reportados en Sivigila. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2012;41(1):99–122.
4. Espinosa I, Isabel Espinosa Espinosa I, Juan Sebastian Sabogal Carmona Químico Farmaceutico D, Codirector William Giovanni Quevedo Buitrago Medico T. Trabajo Final De Maestría Presentado Como Requisito Parcial Para Optar Al Título De Magister Ee Toxicología. Poissonings With Criminal Intention In Bogota DC Reported Information System For Public Heal Surveillance (SIVIGILA) During The Years. 2008.
5. Instituto Nacional de Salud. Informe intoxicaciones por Sustancias Químicas, Colombia 2013, semanas 1-52. 2013.
6. Bank K. Anxiolytics , Sedatives And Hypnotics - Drugs Cochlear TM. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;14(8):2–4.
7. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* Springer; 2013 Jun 1;9(2):155–62.
8. Hansen TG. Sedative medications outside the operating room and the pharmacology of sedatives. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Aug;28(4):446–52.
9. S. John Mihic; R. Adron Harris. Hypnotics and Sedatives. In: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner BCK, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12^a. McGraw-Hill Publishing; 2011.
10. Ivnitsky JJ, Schäfer T V, Malakhovsky VN, Rejniuk VL. Intermediates of Krebs cycle correct the depression of the whole body oxygen consumption and lethal cooling in barbiturate poisoning in rat. *Toxicology.* 2004 Oct 1;202(3):165–72.
11. McCarron MM, Schulze BW, Walberg CB, Thompson GA, Ansari A. Short-acting barbiturate overdosage. Correlation of intoxication score with serum barbiturate concentration. *JAMA.* 1982 Jul 2;248(1):55–61.
12. Rocha J, Pereira T, Ventura F, Pardal F, Brito C. Coma Blisters. *Case Rep Dermatol.* 2009 Jan;1(1):66–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2895214&tool=>
13. Laurent Y, Wallemacq P, Haufroid V, Renkin J, Liolios A, Hantson P. Electrocardiographic changes with segmental akinesia after chloral hydrate overdose. *J Emerg Med.* 2006 Feb;30(2):179–82.
14. Restrepo AM. Intoxicación por sedantes-hipnoticos topo benzodicepinas y barbitùricos. In: Lina María Peña, Claudia Lucía Arroyave, José Julián Aristizábal UEG, editor. *Fundamentos de Medicina Toxicología Clínica.* 1^a. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2010. p. 273–95.

15. Bertol E, Vaiano F, Furlanetto S, Mari F. Cross-reactivities and structure-reactivity relationships of six benzodiazepines to EMIT(®) immunoassay. *J Pharm Biomed Anal.* 2013 Oct;84:168–72.
16. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning - a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(1):2–12.
17. Amigó M, Nogué S, Miró O. [Use of activated charcoal in acute poisonings: clinical safety and factors associated with adverse reactions in 575 cases]. *Med clínica.* 2010 Jul 17;135(6):243–9.
18. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation.* 2003 Jan;56(1):49–53.
19. Mohammed Ebid AH, Abdel-Rahman HM. Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. *Ther Drug Monit.* 2001 Jun;23(3):209–16.
20. Frenia ML, Schauben JL, Wears RL, Karlix JL, Tucker CA, Kunisaki TA. Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996 Jan;34(2):169–75.
21. Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med.* 2012 Oct;43(4):677–82.
22. Seger DL. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004 Jan;42(2):209–16.
23. Yang C-C, Deng J-F. Utility of flumazenil in zopiclone overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Nov;46(9):920–1.
24. Cienki JJ, Burkhart KK, Donovan JW. Zopiclone overdose responsive to flumazenil. *Clin Toxicol (Phila).* 2005 Jan;43(5):385–6.
25. Patat A, Naef MM, van Gessel E, Forster A, Dubruc C, Rosenzweig P. Flumazenil antagonizes the central effects of zolpidem, an imidazopyridine hypnotic. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 Oct;56(4):430–6.
26. Höjer J, Salmonson H, Sundin P. Zaleplon-induced coma and bluish-green urine: possible antidotal effect by flumazenil. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002 Jan;40(5):571–2.
27. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication - A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jan;118(1):37–44.
28. Nguyen TT, Troendle M, Cumpston K, Rose SR, Wills BK. Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study. *Am J Emerg Med.* 2015 Nov;33(11):1677–9.
29. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J.* 2012 Jul;29(7):565–9.

30. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. Clin Toxicol (Phila) [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Apr 9];50(5):403–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578059>
31. Mactier R, Laliberté M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. Am J Kidney Dis. 2014;64(3):347–58.
32. Setter JG, Maher JF, Schreiner GE. Barbiturate intoxication. Evaluation of therapy including dialysis in a large series selectively referred because of severity. Arch Intern Med. 1966 Feb;117(2):224–36.
33. Gelfand MC, Winchester JF, Knepshield JH, Hanson KM, Cohan SL, Strauch BS, et al. Treatment of severe drug overdosage with charcoal hemoperfusion. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1977 Jan;23:599–605.
34. Arieff AI, Friedman EA. Coma following nonnarcotic drug overdosage: management of 208 adult patients. Am J Med Sci. 1973 Dec;266(6):405–26.