

Intoxicación aguda por benzodiacepinas y su tratamiento

J. Cabrera Forneiro* / R. Cabrera Bonet**

RESUMEN

Los autores revisan los aspectos generales de las intoxicaciones agudas por benzodiacepinas.

Asimismo se revisa el tratamiento de tales intoxicaciones y la reciente irrupción en el campo de la toxicología de un antagonista específico de las benzodiacepinas, el flumazenil.

Se aportan algunos datos de la experiencia personal de los autores en relación a las mencionadas intoxicaciones por benzodiacepinas.

Introducción

Desde la aparición del clordiazepóxido en 1960, y del diazepam tan solo un año más tarde, la gran familia farmacológica de las benzodiacepinas ha venido incrementándose sin cesar, especialmente durante los últimos años. Esto hace que, hoy por hoy, sea el grupo de psicofármacos más usados, y los que con mayor frecuencia se ven involucrados en casos de intoxicación^{1,2}. Ello se debe a múltiples factores, entre los que serían de destacar su fácil administración, reduci-

dos precios, amplias posibilidades terapéuticas y escasa toxicidad¹, lo que ha hecho que cada día sea más frecuente su abuso³⁻⁵.

Destaca, ya dentro del campo de las intoxicaciones benzodiacepínicas, su gran utilización como medio para el intento de suicidio^{1,6}, siendo menor el número de intoxicaciones accidentales, y dándose éstas, preferentemente en niños^{1,6}.

Las benzodiacepinas poseen varias acciones farmacológicas que amplían el campo de sus posibilidades terapéuticas. Así, no sólo se limitan a una acción ansiolítico-sedante o hipnótica, sino que algunas de ellas son buenos anticonvulsivantes, relajantes musculares o inductores anestésicos. Normalmente, no se reúnen todas estas acciones en un solo fármaco, aunque es frecuente que estén presentes dos o tres de ellas en algunos casos. Existe una buena correlación entre la afinidad de las benzodiacepinas a un receptor específico y su potencia como ansiolítico (sistema límbico), anticonvulsivante (corteza cerebral) o relajante muscular (formación reticular). Quizás esté menos demostrada esta acción cuando se trata de una acción hipnótica-sedante.

Toxicocinética

La absorción de las benzodiacepinas por vía oral, en general, es bastante buena, aunque el tiempo que tardan en absorberse es variable, oscilan-

do entre media y más de seis horas. Por contra, la administración por vía intramuscular (en concreto del diazepam o del clordiazepóxido) es más bien errática, y sin duda algo lenta, amén de ser dolorosa su inyección, resultando sus niveles en sangre menores que si se administrase la droga por otra vía. Sin embargo esta vía intramuscular es excelente para la administración del lorazepam (rápida y completa)^{7,8}. La administración de antiácidos retarda la absorción oral de clordiazepóxido y del diazepam, pero no disminuye la cuantía total de la absorción de dichos fármacos⁹⁻¹¹. La vía rectal se ha mostrado útil en niños, en especial si nos referimos al diazepam.

El clordiazepóxido sufre una rápida descarboxilación en el tracto gastrointestinal, convirtiéndose en nordiazepam. Este proceso disminuye a medida que aumenta el pH gástrico.

Las concentraciones de benzodiacepinas y sus metabolitos en plasma (que generalmente son metabolitos activos) varían de manera considerable de un paciente a otro, siendo sus concentraciones plasmáticas terapéuticas difíciles de definir.

En general la administración oral de benzodiacepinas produce efectos ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes tras la primera dosis. Tras la administración intravenosa de dosis habituales de clordiazepóxido, diazepam o lorazepam, la aparición de efectos sedantes, ansiolíticos o anticonvulsivantes aparece de ma-

* Médico Forense del SIT del I. Nacional de Toxicología. Psiquiatra Coordinador de Investigación del H. Psiquiátrico San José (Ciempozuelos) de Madrid.

** Médico Forense del SIT del I. Nacional de Toxicología de Madrid.

nera rápida, en tan solo 1 a 5 minutos, siendo dichos efectos de una duración, para los dos primeros fármacos de entre 15 y 60 minutos¹², mientras que para el lorazepam es de 12 a 24 horas¹³. La aparición de estos efectos tras la administración intramuscular de lorazepam es de 15 a 30 minutos, y su duración similar a si se administrase por vía intravenosa^{7, 8}.

Las benzodiacepinas se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, cruzando la barrera hematoencefálica. Tienen un marcado carácter liposoluble. En el cerebro hay una rápida captación por la sustancia gris, seguida de una lenta redistribución por la sustancia blanca. Tras la administración intravenosa de diazepam o clordiazepóxido existe una rápida disminución de sus concentraciones plasmáticas, asociadas, principalmente, con su distribución tisular^{12, 14}. Por regla general las benzodiacepinas y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria; la concentración de diazepam en sangre fetal es igual o ligeramente superior que la concentración en sangre materna. También se pueden detectar en la leche materna.

Las benzodiacepinas se unen en un elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas (entre un 80 y un 99 %), aunque esta unión se vea reducida en pacientes con insuficiencia renal. La unión es mínima para el flurazepam, y hasta de un 99 % para el diazepam. El lugar de unión en dichas proteínas

plasmáticas parece ser estereoespecífico, al menos para el oxazepam^{7, 8, 14-16}.

La vida media de eliminación de las benzodiacepinas varía notablemente, dependiendo del fármaco de que se trate, y de sus metabolitos (la mayor parte activos). Estos exhiben grandes variaciones en su vida media de un paciente a otro. Los pacientes obesos, por ejemplo, tienen prolongada la vida media de eliminación del diazepam y del desmetildiazepam¹⁷.

Los ancianos y los enfermos hepáticos pueden tener una vida media de eliminación prolongada también, y sus metabolitos, a excepción hecha quizás del lorazepam, oxazepam, temazepam y triazolam, también perduran más tiempo en la sangre de estos pacientes. En niños prematuros la vida media del diazepam es superior a la que se observa en otros niños o en adultos.

Las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas y de sus metabolitos alcanzan niveles constantes después de una dosis fija establecida, aproximadamente después de 5 veces su vida media de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de metabolitos con vida media larga pueden ser superiores a aquellas drogas que no sufren dichos procesos metabólicos.

Las benzodiacepinas se metabolizan en el hígado principalmente, aunque se haya demostrado una biotransformación rápida del flurazepam en el

intestino delgado humano, y el clordiazepóxido se transforme en nordiazepam también en dicho órgano. Lo habitual es que acaben siendo conjugadas con ácido glucurónico y/o ácido sulfúrico, aunque también sufren procesos oxidativos para favorecer su eliminación. Por el contrario, son bastante resistentes, en general, a procesos como la hidroxilación. Estos metabolitos conjugados, ya inactivos, se excretan fundamentalmente por la orina^{7, 8}. Los principales pasos metabólicos se resumen en la figura 1.

La diálisis es ineficaz para eliminar las benzodiacepinas de la sangre¹⁸. La eliminación se complica en los casos de diazepam, nitrazepam y bromazepam (y quizás alguno más), porque en un primer momento existe una clara circulación enterohepática, en virtud de una importante excreción biliar.

Apenas produce inducción enzimática o posee competencia con otros fármacos a nivel proteico. A pesar de ello se ha llegado a demostrar un cierto grado de inducción metabólica propia, producida por el diazepam y el clordiazepóxido.

Los principales parámetros farmacocinéticos conocidos se presentan en la tabla I.

Toxicidad aguda

Las benzodiacepinas son drogas que poseen un amplio margen tera-

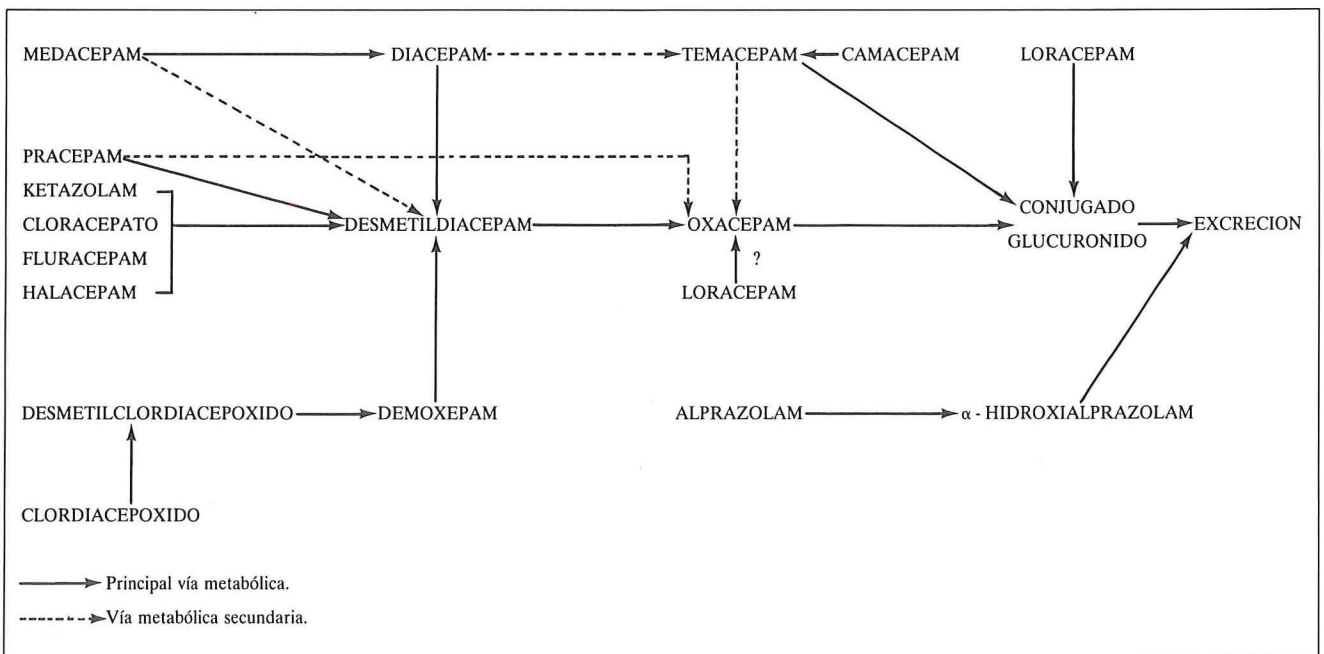


Fig. 1.—Metabolismo de algunas benzodiacepinas (datos tomados de referencias 4 y 22).

Tabla I. FARMACOCINETICA DE LAS BENZODIACEPINAS (A BASE DE DATOS OBTENIDOS DE REFERENCIAS 4, 7, 19-21)

Fármaco	Vida media horas	¿Metabolito activo?	Volumen de distribución L/KG	Unión a proteínas %	Comienzo de acción minutos	Máx. nivel plasmático horas	Liposolución Octan./Bu.
CLOBAZAM	9 - 60	Sí	0,8 - 1,8	87 - 92			9
CLONACEPAM	20 - 40	Sí	3,2	47		1 - 2	
CLORACEPATO	Muy corta	Sí	0,16 - 0,50	82	30 - 60	1 - 2	
CLORDIAZEPÓXIDO	5 - 30	Sí	0,26 - 0,58	94 - 97	15 - 45	0,5 - 4	171
DIACEPAM	14 - 100	Sí	0,95 - 2	96,8 - 98,6	15 - 45	0,5 - 2	309
FLURACEPAM	Muy corta	Sí	15 - 29	96,6	15 - 45	0,5 - 1	
KETAZOLAM	2	Sí		96			
MEDACEPAM	1 - 2	Sí		98,7 - 99,5			
PRACEPAM	29 - 193	Sí	9,3 - 19,5	85		2,6 - 6	
N-DESMETILDIACEPAM	36 - 200	Sí	0,93 - 1,27	97,6			54
Acción intermedia							
BROMACEPAM	10 - 20	?		70		1 - 4	
ESTAZOLAM	10 - 30	?					
FLUNITRACEPAM	15 - 30	Sí	2,5 - 3	77 - 79			
HALACEPAM	14	Sí				1 - 3	
NITRACEPAM	15 - 38	?	2,4	86 - 87		1,5 - 2	
Acción corta							
ALPRAZOLAM	6 - 20	No	1 - 1,5	70 - 75		1 - 2	19
LORACEPAM	9 - 22	No	0,7 - 1	85	15 - 45	1 - 6	73
LORMETACEPAM	9 - 15	No					
OXACEPAM	4 - 24	No	0,6	87 - 90	45 - 90	1 - 4	97
TEMACEPAM	5 - 22	No	1,3 - 1,6	96 - 97	45 - 60	2 - 3	62
Acción muy corta							
BROTIZOLAM	5,1	?					
MIDAZOLAM	1,5 - 3,1	No	0,8 - 1,8				
TRIAZOLAM	2 - 5	No	0,7 - 1,5	78 - 85		0,8 - 1,3	

péutico, por lo que difícilmente se alcanzarán dosis tóxicas, que son muy superiores a las terapéuticas. La literatura mundial apenas si recoge algún caso fatal producido por intoxicación benzodiacepínica, si bien suele ser frecuente que las benzodiacepinas se hallen involucradas en fallecimientos producidos por otras drogas depresoras del sistema nervioso central. Como hecho significativo cabe citar, por ejemplo, que en una serie de 22 pacientes intoxicados por clordiazepóxido, no hubo ningún fallecimiento, pese a que algunas dosis fueron superiores a 2,25 gramos²⁴.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes tras la intoxicación aguda son somnolencia, confusión, letargia e hiporreflexia^{1, 20, 24-26}. Normalmente no causan trastornos circulatorios ni respiratorios graves, a menos que se haya consumido otro tipo de depresores centrales (alcohol, barbitúricos, etc.). A pesar de ello, pueden darse mínimos trastornos a nivel respiratorio, atribuibles a dicha intoxicación (y principalmente mediados por diazepam, clordiazepóxido o temazepam)^{1, 18, 23}. En alguna ocasión excepcional se produjo un distres respiratorio del adulto tras inyección intravenosa de clordiazepóxido o de diaze-

pan. Del mismo modo, se han descrito apneas o insuficiencias respiratorias con la inyección de estos fármacos, si bien en la mayoría de los casos se trataban de pacientes cardiacos o pulmonares, o de una inyección muy rápida^{28, 29}.

Otros síntomas que con frecuencia se dan cita en el cuadro de intoxicación son ataxia, hipotonía (muy frecuente para algunos autores)²⁵, hipnosis, coma (a dosis muy elevadas y casi nunca alcanzando un grado IV), y excepcionalmente pudiera darse el caso de la muerte.

En intoxicaciones leves la secuencia sintomática suele comenzar por hipotonía que se manifiesta por una cierta ataxia y andar bamboleante. También aparece somnolencia, pero reactiva aun a estímulos acústicos o dolorosos. Los movimientos cada vez son menos espontáneos²⁵. Si la intoxicación fue más grave las manifestaciones citadas van en aumento, dependiendo su gravedad de la dosis administrada y del propio individuo. En concreto, pacientes con hepatopatías o de edad avanzada tienden a tener manifestaciones más graves.

Las manifestaciones digestivas son muy raras, y normalmente consisten en náuseas y vómitos. En algún caso

se han producido manifestaciones cutáneas, entre las que destaca por su rareza la aparición de bullas con necrosis de las glándulas sudoríparas ecrinas³⁰. A nivel sanguíneo pueden producirse alteraciones, pero especialmente en intoxicaciones crónicas. También se han observado aumento en las transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina. Finalmente se cita algún caso de acidosis tras la administración endovenosa de diazepam^{20, 31}.

Las dosis tóxicas son muy variables para cada fármaco de este grupo. Se estima que el flurazepam causa una depresión del SNC más profunda que otras benzodiacepinas¹. En general las dosis tóxicas son bastante elevadas, de forma que, por ejemplo, se pueden tomar hasta 0,5 g de diazepam, ó 0,8 g de clordiazepóxido sin ocasionar patología de gravedad¹.

A pesar de ello se han establecido una serie de niveles sanguíneos de benzodiacepinas, tanto terapéuticos, tóxicos o letales, que mostramos en la tabla II²⁷.

En nuestra propia experiencia⁶ la sintomatología más frecuente fue la somnolencia, obnubilación, hipotonía y disminución de reflejos, que coincide con la que encontraron otros autores^{18, 25, 26}. Rara vez sobrepasó la de-

**Tabla II. NIVELES SANGUINEOS DE BENZODIACEPINAS
(TOMADO DE STEAD Y MOFFAT, 1983)**

	Dosis terapéutica	D. Tóxica	D. Letal
BROMACEPAM	0,08 - 0,15		
CLORDIACEPOXIDO	1 - 8	3 - 25 (g)	> 20
CLOBAZAM	0,33 -		
CLONACEPAM	0,011 - 0,084	0,1 -	
DIACEPAM	0,05 - 2	1,5 - 15 (g)	> 5
FLUNITRACEPAM	0,01 -		
FLURACEPAM	0,0005 - 0,028	> 0,2	
MEDACEPAM	0,01 - 0,16		
NITRACEPAM	0,026 - 0,066	0,2	
OXACEPAM	0,5 - 2	> 2	
PRACEPAM	0,09 -		
TEMACEPAM	0,36 - 0,85		
TRIAZOLAM	5,5 - 16,7		

(Las cifras vienen expresadas en µg/ml).

presión del SNC el grado de coma I-II, tan sólo en dos ocasiones: un anciano de 79 años que ingirió con fines autolíticos un total de 85 mg de diazepam (coma III) y una mujer de 35 años de edad que junto con bromazepam en cantidad desconocida había ingerido levomepromazina (coma III). Esto concuerda con lo señalado con otros autores^{18, 25}, que señalan la gran dificultad que existe para que la intoxicación benzodiacepínica supere el coma I, y que cuando tal cosa ocurre, se debe pensar siempre en una asociación a otro fármaco depresor del SNC. Pudimos encontrar, en un escaso número de casos, otra sintomatología neurológica similar a la descrita por los autores mencionados, y consistente en ataxia, desorientación temporoespacial, mareo y cefalea. Tras de esta sintomatología neurológica, y tal y como afirman la mayor parte de los autores^{1, 2, 4, 23, 24}, destacaron las manifestaciones cardiorrespiratorias. A nivel vascular el síntoma más frecuente que encontramos fue la hipotensión.

En general, los ancianos y los niños de corta edad presentan una sintomatología más acusada que los adultos de edades medias^{4, 18}, quizás debida a una cierta disfunción hepática que se da en tales edades.

Etiología de la intoxicación aguda

La mayor parte de los autores que han trabajado el tema destacan la importancia que tiene el intento de suicidio dentro de la etiología médico-legal de este tipo de intoxicaciones^{1, 2}. Nosotros mismos⁶ pudimos constatar

que un 69,53 % de todas las intoxicaciones por benzodiacepinas tratadas por el Servicio de Información Toxicológica durante 1987 obedecía a esta etiología. En este sentido, definimos previamente el intento de suicidio o bien como un simple intento de tal, o bien como un auténtico acto suicida. Las mujeres se han señalado como los pacientes más frecuentemente implicados en esta etiología^{1, 2}. Y así en nuestra casuística⁶ ellas fueron un 71,91 % del total de los intentos de suicidio con estos psicofármacos.

En orden de frecuencia, sigue a esta etiología, el accidente (o error). Los accidentes son más frecuentes entre los niños. Los accidentes supusieron en nuestra muestra un 27,34 % del total de intoxicaciones benzodiacepínicas durante 1987. Dentro de los accidentes la mayor frecuencia fue para los varones (niños).

Siempre existe un número de casos de etiología desconocida, que seguirá en orden de frecuencia a la accidental. Nosotros sólo tuvimos cuatro casos al respecto.

Es de destacar una cierta incidencia de intentos de suicidio entre adolescentes. Si consideramos como niños a los pacientes hasta los 14 años, podemos comprobar 7 casos de adolescentes que intentaron poner fin a su vida con benzodiacepinas.

Tratamiento de la intoxicación aguda

Aunque la intoxicación aguda por sobredosis de benzodiacepinas no suele conllevar prácticamente en ningún caso un resultado fatal, al estar la dosis letal media en niveles altísimos,

cada vez son más los casos de intoxicaciones con estos fármacos por las razones anteriormente comentadas. Por ello es conveniente revisar las medidas a tomar en dichos casos, así como nuevos tratamientos al respecto como es el caso de los antagonistas benzodiacepínicos.

En términos generales las medidas básicas contra la intoxicación aguda por benzodiacepinas (BZ) se pueden resumir en las siguientes:

1.^ª) *Evacuador*: se procederá a inducir el vómito por estímulos físicos o por medio de ipecacuana si el sujeto no se encuentra inconsciente o deprimido a nivel respiratorio. Si el paciente no responde a la emesis y la ingesta de BZ supera las 30 veces las dosis terapéuticas²⁵, se procederá al lavado gástrico (con intubación en sujetos inconscientes o deprimidos). Posteriormente se administrará un purgante salino (sulfato sódico o mag-nésico).

2.^ª) *Neutralizador*: tras haber procedido a la evacuación del fármaco, es recomendable el uso de carbón activado. Este puede suministrarse por medio de sonda nasogástrica si se realizó previamente el lavado, o ser preparado en solución acuosa (hasta formar una especie de papilla) que pueda ser administrada por vía oral (en dosis de 1 g/kg de peso del paciente o 10 veces la dosis de benzodiacepina ingerida)¹⁸.

3.^ª) *Eliminador*: aunque la diuresis forzada no parece ser efectiva¹⁸, suele recomendarse (en forma de diuresis osmótica neutra mediante infusiones de manitol u otras sustancias osmóticas, más un diurético tipo furose-mida). La diuresis forzada está naturalmente contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

La hemodiálisis es inefectiva, dada la gran proporción de acoplamiento de las benzodiacepinas a las proteínas plasmáticas.

4.^ª) *Sintomático*: en casos graves se debe proceder a monitorizar al paciente y controlar sus constantes aplicando un tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas que vayan presentándose. Se debe tener particular cuidado con las alteraciones respiratorias, así como la hipotensión y el ritmo cardíaco.

5.^ª) *Antidótico*: en los últimos años se han probado como antidotos sustancias tales como la fisostigmina (inhibidor central de la acetilcolinesterasa), la naloxona (antagonista de los opioides endógenos), las metilxantinas (bloqueadores de los receptores a

las purinas) y otros analépticos. No obstante ninguno de ellos se ha mostrado eficaz frente a las intoxicaciones por benzodicepinas.

Solamente a partir de la introducción de una imidazobenzodicepina de síntesis, el flumazenil, se ha vislumbrado la posibilidad real de un tratamiento rápido y efectivo. Por ello vamos a exponer lo que se conoce de dicho "antídoto".

Flumazenil

Se trata de una imidazobenzodicepina de similar estructura al midazolán, que presenta una particular, específica y poderosa afinidad por los receptores benzodicepínicos revirtiendo los efectos anticonvulsivantes, miorrelajantes, ansiolíticos y amnésicos^{32, 33}.

Una larga serie de estudios en seres humanos^{32, 33, 35, 39, 41} han demostrado que la administración del flumazenil revierte los efectos benzodicepínicos en aproximadamente 60 segundos tras su administración intravenosa.

El efecto antagonista del flumazenil se puede sintetizar en cuatro puntos³³:

1.º) El efecto del flumazenil administrado intravenosamente es siempre inferior en su aparición a un minuto.

2.º) El grado y la duración de este efecto depende de la dosis de la benzodicepina, del tipo de la misma y de la dosis del antagonista.

3.º) Una dosis intravenosa de flumazenil de 0,25 a 0,5 mg es suficiente para antagonizar una fuerte dosis de benzodicepina previamente administrada.

4.º) Una dosis singular de 5 mg de flumazenil intravenosa inhibe los efectos en el SNC de 6 mg de midazolán administrada 10 minutos antes.

Desde el punto de vista farmacocinético tiene una unión del 50 % a las proteínas plasmáticas (2/3 a albúmina), su vida media de eliminación es de alrededor de 53 minutos, se excreta por vía renal (99 %) formándose un derivado carbonílico aunque puede aparecer inalterado en la orina y sus metabolitos no son activos.

Su interacción con el receptor benzodicepínico no altera en absoluto la acción del GABA sobre el ionóforo del cloro y por ello se dice que el flumazenil no tiene efectos intrínsecos (se cita sólo un 5 % de dichos efectos).

El flumazenil se ha utilizado con

mucho éxito como revertidor de la sedación anestésica^{37, 38, 40, 42}, en la provocación de una sedación consciente³³, en la cirugía menor^{32, 33}, en la desconexión de la ventilación mecánica tras anestesia³⁶, en el diagnóstico de las sobredosis por benzodicepinas⁴¹ y sobre todo en el diagnóstico precoz, tratamiento inmediato y diagnóstico diferencial de comas por depresores centrales^{32, 34, 38, 39, 40}.

Aunque la dosificación del flumazenil debe ajustarse según peculiaridades individuales y circunstanciales, se pueden citar algunas dosificaciones a manera de ejemplo. Así en las unidades de cuidados intensivos se suelen utilizar dosis de 0,2 a 0,5 mg por vía intravenosa pudiendo llegarse hasta 1 mg. Si con dosis superiores a 5 mg de flumazenil no se revierte un coma farmacológico, podemos asegurar que no se trata de un coma benzodicepínico o que existe un trastorno psicoorgánico de base³². Se recomienda el uso del flumazenil a dosis repetidas o en suero continuo, introduciéndolo lentamente (dosis de 0,1 mg hasta una dosis total de 1 a 5 mg).

No se conocen efectos secundarios del flumazenil salvo náuseas ocasionales y raros casos de reacciones paradójicas con agitación, ansiedad y miedo. La toxicidad en general es baja^{32, 33}.

Conclusión

El hecho de que las benzodicepinas sean bastante inocuas, aparentemente inofensivas y su DL 50 muy elevada e incluso desconocida, no es óbice para aceptar la realidad de la cada vez más frecuente presentación de casos de intoxicación por benzodicepinas ya sean accidentales o como intentos autolíticos.

Es preciso ampliar el conocimiento pues de la clínica de dichas intoxicaciones agudas así como su tratamiento general como específico. En la línea de los tratamientos específicos, la aparición recientemente de los antagonistas puros de las BZ, como es el caso del flumazenil, ha revolucionado la toxicología de estas intoxicaciones y ampliado el conocimiento de su acción.

Bibliografía

1. Proudfoot A. *Intoxicaciones agudas: diagnóstico y tratamiento*. Barcelona 1985.
2. Hanson W. *Toxic emergencies*. New York: Churchill-Livingstone, 1984.

3. Arcas Cruz R. *Intoxicaciones en pediatría*. Barcelona: Espaxs, 1985.
4. Baldessarini RJ. *Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas*. En: Goodman y Gilman, *Bases Farmacológicas de la terapéutica*. 7.ª edición, Buenos Aires 1985.
5. Ciraulo DA. *Abuse potential of benzodicepinas*. Bull N Y Acad Med, 61: 728, 1985.
6. Cabrera Bonet R y Cabrera Forneiro J. *Aspectos epidemiológicos de las intoxicaciones por benzodicepinas durante el año 1987 en el S.I.T. del Instituto Nacional de Toxicología*. En prensa, 1989.
7. Boxenbaum H, Murray W, Markin R y Ciraulo DA. *Benzodicepine pharmacokinetics: Clinical highlights and interspecies scaling*. En Barnett G y Chiang N (eds.). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychoactive Drugs*. Foster City (California), 1985.
8. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR y Shader RI. *Benzodicepine kinetics: Implications for therapeutics and pharmacogeriatrics*. Drug Met Rev, 14: 251-292, 1983.
9. Chun AHC, Carrigan PI, Hoffman I, Kershner RP y Stuart JD. *Effect of antacids on absorption of chlorazepate*. Clin Pharmacol Therap, 22: 329-335, 1977.
10. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS, Franke K and Kochwaser J. *Influence of magnesium and aluminium hydroxide mixture on clordiazepoxide absorption*. Clin Pharmacol Therap, 19: 234-239, 1976.
11. Greenblatt DJ, Allen MD, McLaughlin JS et al. *Diazepam absorption: Effect of antacids and food*. Clin Pharmacol Therap, 24: 600-609, 1978.
12. Greenblatt DJ, Shader RI, McLeod SM et al. *Clinical pharmacokinetics of chlordiazepoxide*. Clin Pharmacokinetics, 3: 381-394, 1978.
13. Greenblatt DJ. *Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam*. Clin Pharmacokinetics, 6: 89-105, 1981.
14. Klotz V, Antonin KH and Bieck PR. *Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat*. J Pharmacol Exp Ther, 199: 67, 1976.
15. Johnson RF, Schnker S, Roberts RK, Desmond PV and Wilkinson GR. *Plasma binding of benzodicepinas in humans*. J Pharmacol Sci, 68: 1.320-1.322, 1979.
16. Cooper SF, Drolet D and Dugal R. *Comparative bioavailability of two oral formulations of flurazepam in human subjects*. Biopharm Drug Dispos, 5: 127-139, 1984.
17. Mandelli M, Tognoni G and Garattini S. *Clinical pharmacokinetics of diazepam*. Clin Pharmacokinetics, 3: 72-91, 1978.
18. Ellenhorn and Barceloux. *Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York 1988.
19. Andrés Trelles F. *Fármacos usados en la ansiedad: BZ y otros ansiolíticos*. En Velázquez y Sánchez L. *Farmacología y su proyección a la clínica*. Madrid 1987.
20. Kastrup EK and Boyd JR. *Drug facts and comparisons*. Philadelphia 1985.
21. Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. James EF, Reynolds (Ed.), London 1982.
22. Cabrera Forneiro J. *Las benzodicepinas, efectos adversos y antagonistas: revisión de*

- los aspectos moleculares. En prensa, 1989.
23. Hollister LE. *Psychiatric Disorders*. En Speight TM (Ed.): *Avery's Drug Treatment*. New York 1987.
 24. McEvoy GK. *Drug Information 87*. American Hospital Formulary Service, 1987.
 25. Bozza M, Ghezzi R y Ucceli P. *Intossicazioni acute: meccanismi, diagnosi e terapia*. Milán 1987.
 26. Dreisbach RH. *Manual de toxicología clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento*. Ed. Manual Moderno. México 1985.
 27. Stead AH and Moffat AC. *A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentrations in man*. Human Toxicol, 3: 437, 1983.
 28. Greenblatt DJ and Koch-Wesser J. *Adverse reactions to intravenous diazepam*. Am J Med Sci, 266: 261, 1973.
 29. Lander R and Elenbaas J. *Adverse reactions with diazepam*. Drug Intell Clin Pharm, 17: 630, 1983.
 30. Varma AJ, Fisher BK and Sarin MK. *Diazepam-induced coma with bullae and eccrine sweat gland necrosis*. Arch Intern Med, 137: 1.207, 1977.
 31. Kapoor W, Carey P and Karpf M. *Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus*. Arch Intern Med, 141: 944, 1981.
 32. Ashton CH. *Benzodiazepine overdose: are specific antagonist useful*. British Med Journal, 290: 805, 1985.
 33. Amrein R, Leshman B, Bentzinger and Roncari G. *Flumazenil in benzodiazepine antagonism*. Medical Toxicology, 2: 411-429, 1987.
 34. Haefely W. *Antagonistas de las benzodiazepinas*. L'Encephale, 143B-150B, 1983.
 35. Scollo-Lavizzari G. *Primera investigación clínica del antagonista de las benzodiazepinas Ro 15-1788 en pacientes comatosos*. Eur Neurol, 22: 11, 1983.
 36. Kleinberger G, Grimm G, Laggner A, Druml W, Leuz K y Schneeweis B. *Desconexión de la ventilación mecánica gracias al antagonista de las BZ Ro 15-1788*. Lancet, N.º 8.449, 268-9, 1985.
 37. Hennius PJ, Van Haastert F y Mulder AJ. *Eficacia del Ro 15-1788, un antagonista de las BZ tras anestesia con midazolam-alfentanil en el ser humano*. VII European Congress of Anesthesiology, Wien 1986.
 38. Kirkegaard L, Knudsen L, Jensen S and Kruse A. *Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788 Anaesthesia*. Vol 41, 1.184-1.188, 1986.
 39. Hofer P and Scollo Lavizzari. *Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788 in self poisoning*. Archives of Internal Medicine, 145, N.º 4, 663-664, 1985.
 40. Geller E, Niv D, Rudick V and Vidne B. *The use of Ro 15-1788: a BZ antagonist in the diagnosis and treatment of BZ overdose*. Anesthesiology, N.º 3A, 61, 1984.
 41. Geller E, Niv D, Rudick V and Sorkine P. *Reversal of BZ overdose with a new specific receptor antagonist (Ro 15-1788)*. 4th World Congress on Intensive and Critical Care Medicine, Jerusalem 1985.
 42. Clausen T, Wolff J and Carl P. *Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 for postoperative recovery*. VII European Congress of Anesthesiology, Wien 1986.

ACUTE BENZODIAZEPINE INTOXICATION AND ITS TREATMENT

Summary

The general aspects of benzodiazepine intoxication and its treatment with the antagonist flumazenil are presented.

CUIDADOS INTENSIVOS

DIEGO MARTINEZ CARO
M. CARMEN ASIÁIN

EUNSA

CUIDADOS INTENSIVOS (3.ª edición)

Autores: Diego Martínez Caro
M.ª Carmen Asiáin

1987. ISBN 84-313-0406-5. 216 págs. 3.445 ptas.
(IVA incluido)

INDICE:

I. El sistema de cuidados intensivos. II. Estado general.
III. Subsistema respiratorio. IV. Subsistema circulatorio.
V. Subsistema de los líquidos corporales.

APENDICES:

I. Control de los pacientes. II. Determinaciones de laboratorio. III. Aparatos de uso frecuente.



EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850* - 31080 PAMPLONA (ESPAÑA)