

COMUNICACIONES BREVES

Depresión respiratoria en el curso de una desintoxicación ultracorta de opiáceos

José Olcina Rodríguez*, Antonio Casas Ros**, Enrique Soler Company***

* Director médico del Centro de Atención al Drogodependiente de Gandía.

** Director médico del Centro de Atención al Drogodependiente de Catarroja.

*** Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital " Francesc de Borja" de Gandía.

Profesor Asociado del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia.

Resumen: Se describe el caso de un varón de 27 años ingresado para una desintoxicación rápida de opiáceos, al que se administra la pauta estandarizada que incluye midazolam, clonidina, ondansetrón, loperamida, famotidina y naltrexona, y al que una intensa agitación obliga a la administración de midazolam y clorazepato dipotásico respectivamente, presentando a continuación distintos episodios de depresión respiratoria que ceden tras repetidas dosis de flumazenil. Tras una somera revisión a cerca de la indicación del flumazenil para revertir la depresión respiratoria inducida por benzodiazepinas, los autores recomiendan que las pautas rápidas de desintoxicación de opiáceos se realicen en un medio en el que se disponga de los medios habituales de reanimación.

Palabras clave: Síndrome de abstinencia a opiáceos. Desintoxicaciones ultrarápidas. Depresión respiratoria. Flumazenil. Midazolam. Clorazepato dipotásico.

Summary: It is described the case of a man of 27 years, admitted for an ultrafast detoxification of opium derivates, to whom is administered the standardized model, which includes midazolam, clonidine, ondasetron, loperamide, famotidine and naltrexone, to whom an intense agitation compels to the administration of midazolam and dipotasic chlorazepate respectively, presenting immediately after, different episodes of respiratory depression that yield after repeated doses of flumazenil. After a shallow revision about the indication of flumazenil to revert the respiratory depression induced by benzodiazepines, the authors recommend the fast models of detoxification of opium derivates to be accomplished in a medium in which you have at your disposal the habitual means of revival.

Key words: Opiate withdrawal. Ultrafast detoxification. Respiratory depression. Flumazenil. Midazolam. Dipotasic chlorazepate.

Résumé: On décrit le cas d'un homme de 27 ans interné dans un hôpital pour une désintoxication rapide d'opiacés, et on lui administre ce qui marque la norme c'est à dire: midazolam, clonidine, ondansetrone, loperamide, famotidine et naltrexone, puis une agitation intense exige l'administration de midazolame et clorazepate respectivement, souffrant juste après des différents épisodes de dépression respiratoire qui cèdent après plusieurs doses de flumazenile. Après une révision sommaire sur l'indication du flumazenil pour éliminer la dépression respiratoire originée par les benzodiazepines, les auteurs conseillent que les désintoxications rapides d'opiacés soient réalisées dans un lieu qui dispose de moyens habituels de réanimation.

Mots clés: Syndrome d'abstinence d'opiacés. Désintoxications ultra-rapides. Dépression respiratoire. Flumazenile. Midazolam. Clorazepate.

1. Introducción

En un intento por acelerar la transición desde el agonista al mantenimiento con antagonista opiáceo, acortar el tiempo de desintoxicación y asegurar el éxito de la misma, pasando a los programas de prevención de recaídas en el menor periodo de tiempo posible, se han ido perfeccionando las llamadas «pautas rápidas» de desintoxicación de opiáceos.

Generalmente, se han descrito para su puesta en marcha en medio hospitalario; aunque recientemente se han comunicado experiencias en hospital de día (Gutiérrez et al., 1995) (Tabla 1) y en medio ambulatorio (Carreño et al., 1996; Vázquez y Fos, 1996) (Tabla 2) intentando cuestionar la necesidad de ingreso.

En la corta experiencia de los autores realizando pautas ultracortas, tras las primeras siete desintoxicaciones utilizando un protocolo inicial básico vía oral (v.o.) de 22 miligramos (mg.) de midazolam, 0'300 mg. de clonidina, 8 mg. de ondansetron, 4 mg. de loperamida y 40 mg. de famotidina, seguidos a los 15 minutos de 50 mg. de naltrexona (Tabla 3) y el tratamiento sintomático siguiente previsto para las complicaciones:

vómitos-metoclopramida v.o., falta de sedación-midazolam vía intramuscular (i.m.), agitación-clorazepato dipotásico i.m., diarrea-hidratación vía intravenosa (i.v.), hipertensión arterial-captopril v.o., cefalea-paracetamol v.o., hipersedación/hipopnea-flumazenil i.v. y bradicardia (<45)-atropina i.v., etcétera (Tabla 4); se nos presentó un caso en el que se provocó hipopnea, que describimos a continuación.

2. Descripción del caso

Varón de 27 años, de complexión atlética, con criterios diagnósticos DSM-IV de dependencia a opiáceos, historia de 7 años de consumo de heroína, con una dosis de 500 mg. inhalados cada día, admitido para ser ingresado para desintoxicación tras 12 horas de abstinencia de opiáceos y en ayunas. La exploración física y la analítica de rutina fueron normales. Electrocardiograma (ECG) con trazado normal. El paciente manifestó en la anamnesis que sus cuadros de abstinencia se caracterizaban principalmente por gran inquietud y agitación, con gran dificultad para conciliar el sueño.

Se le administra la pauta estandarizada, sin monitorizar constantes, aunque se mantiene

una perfusión i.v. de solución glucosalina para mantener una vía abierta. Una hora después de la administración de la naltrexona se valora la escala de Gold (Gold et al., 1978) (Tabla 5) que, con un total de 16 puntos de un máximo de 66, no evidencia un síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) severo, salvo una intensa agitación y diarrea. Se inyectan 15 mg. de midazolam i.m. y a los 60 minutos, sin obtener mejora en la agitación, se inyectan 50 mg. de clorazepato dipotásico i.m. Transcurridos 30 minutos, la disminución de la profundidad respiratoria se hace tan ostensible que obliga a la inyección i.v. de 0'3 mg. de flumazenil. A los 15 minutos se inicia nuevamente la agitación intensa, que va incrementándose, obligando a la contención mecánica, que se evita inyectando 7'5 mg. de midazolam i.m. Sin volver a utilizar benzodiazepinas, dos horas más tarde se hace necesaria una nueva inyección de flumazenil, que hay que repetir a los 60 y 120 minutos, siempre en bolus de 0'3 mg. y con resultado positivo. A partir de entonces, el paciente mantuvo la frecuencia respiratoria normal y, dado de alta a las 24 horas de su ingreso, sin secuelas.

3. Discusión

A diferencia de los protocolos ambulatorios referidos que utilizan clorazepato dipotásico en la pauta inicial, los autores utilizaron como única benzodiazepina el midazolam en base a su corta duración de acción, por lo general inferior a dos horas, con un t_{max} (tiempo que tarda en alcanzar la máxima concentración plasmática) entre 20 y 30 minutos y un t_{1/2} (tiempo de vida media) entre 1'5 y 3 horas (Flórez y Urle, 1992), consiguiendo el retorno a los valores iniciales en los test psicomotores a las cuatro horas de iniciado el tratamiento (Maurette, 1990), y en la posibilidad de revertir

rápidamente la sedación producida, con flumazenil, antagonista selectivo de benzodiazepinas.

En el caso que presentamos, incluimos el clorazepato dipotásico i.m. ante la gran agitación que presentaba el paciente tras 37'5 mg. de midazolam sin conseguir efectos positivos. Cabe recordar que el clorazepato dipotásico se transforma en el organismo en metabolitos activos, uno de los cuales -el nordiazepan- presenta una lenta eliminación (t_{1/2}=40 a 100 horas) que le confiere una larga duración de acción (Flórez y Urle, 1992).

Uno de los potenciales efectos adversos del midazolam, al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, es la depresión respiratoria. En este caso, la asociación de las dos benzodiazepinas administradas, junto a una especial sensibilidad del paciente, podrían justificar los distintos episodios de depresión respiratoria, ante los que fueron necesarias repetidas dosis de flumazenil para revertirlas, dado que el efecto antagonista de éste es de corta duración (t_{1/2} <1 hora; t_{max} = 5-10 minutos) (Flórez y Urle, 1992), no cubriendo con una sola dosis el tiempo de actuación de las benzodiazepinas administradas.

El presente caso no precisó intubación traqueal, ni presentó complicaciones graves, y el actuar en un medio hospitalario facilitó la resolución rápida del cuadro de depresión respiratoria. No obstante, a este respecto, nos parece oportuno señalar que la indicación del flumazenil para revertir la hipopnea inducida por benzodiazepinas ha sido motivo de controversias (Shalansky et al., 1993; Torjman e Iora, 1994; Blouin y Gross, 1994). Todavía podemos leer en la edición de 1995 de *Drug Information del American Hospital Formulary Service (AHFS)* -referencia obligada en lo que a

información del medicamento se refiere en los hospitales-, que “el fabricante declara que la eficacia del flumazenil para revertir la hipoventilación inducida por benzodiazepinas no ha sido establecida, y el medicamento puede no revertir completamente los problemas postoperatorios de vías aéreas o la insuficiencia respiratoria asociada con la administración de benzodiazepinas” (AHFS 95 Drug Information, 1995). De igual modo, en el prestigioso vademecum americano *Physicians' Desk Reference* (PDR), el fabricante advierte que los pacientes que reciban flumazenil para revertir los efectos de las benzodiazepinas deberían ser monitorizados durante un periodo apropiado de tiempo (mayor de 120 minutos) tras su administración, basado en la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada, puesto que resedación, depresión respiratoria u otros efectos residuales de las benzodiazepinas podrían aparecer. También advierte que el uso del flumazenil no ha sido comprobado en pacientes como un tratamiento efectivo para la hipoventilación debida a la administración de benzodiazepinas (*Physicians' Desk Reference*, 1996).

Por último, transcribimos literalmente la indicación que el flumazenil tiene autorizada en España en relación con la alteración respiratoria causada por benzodiazepinas: “Para la neutralización específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas administradas a dosis demasiado altas (recuperación de la respiración espontánea y la conciencia a fin de no tener que intubar o para proceder a la extubación) (*Vademecum Internacional*, 1995).

Todo ello nos hace recomendar que los tratamientos o pautas rápidas de desintoxicación de opiáceos en los que se utilicen

Gutiérrez y cos. 1994, 1995, 1996

Midazolam vo.
Ondansetron vo.
Clonidina vo.
Naltrexona vo.
Naloxona sc.

Tabla 1: Pauta rápida en hospital de día (v.o.: vía oral; s.c.: vía subcutánea)

Carreño y cols., 1996

Clínica Médico-psicológica (Asturias):

Famotidina vo.
Metoclopramina vo.
Difenoxilato vo.
Midazolam vo.
Clorazepato dipotásico vo.
Guanfacina vo.
Naltrexona vo.

UDH Hospital Central (Asturias):

Clonidina vo.
Clorazepato dipotásico vo.
Ondansetron vo.
Bromuro de octilonio vo.
Levomepromazina vo.
Midazolam vo.
Naltroxona vo.

Clínica de Diagnóstico y Tratamiento (Asturias):

Clorazepato dipotásico im.
Clorazepato dipotásico vo.
Metoclopramida im.
Clonidina vo.
Midazolam im.
Naltrexona vo.

Vázquez y Fos, 1996:

Guanfacina vo.
Metoclopramida im.
Clorazepato dipotásico im.
Clorazepato dipotásico vo.
Naloxona sc.
Naltrexona vo.

Tabla 2: Pautas rápidas ambulatorias comunicadas en España (v.o.: vía oral; i.m.: vía intramuscular; s.c.: vía subcutánea)

<p>Primera toma:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Famotidina 40 mg.....Tamin 40: 1 comp. -Ondansetron 8 mg.....zofran 4: 2 comp. -Midazolam 22 mg..... dormicun 7'5: 3 comp. -Loperamida 4 mg..... fortasec: 2 caps. -Clonidina 0'300 mg..... Catapresan: 2 comp. <p>Tras 15 minutos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Naltrexona 50 mg.....antaxone sol.: 1 frasco <p>Evaluación y tratamiento sintomático</p> <p>A las 24 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondansetron 0'4mg.....Zofran 4: 1 comp. - Naltrexona 50 mg.....antaxone sol.: 1 frasco.

Tabla 3: Pauta utilizada

Síntoma	Tratamiento de elección
Epigastralgia.....	Famotidina v.o.
Diarrea.....	Hidratación i.v.
Vómitos.....	Metoclopramida i.m.
Agitación.....	Clorazepatodipotásico v.o./i.m.
Falta de sedación.....	Midazolam v.o.
HTA.....	Nifedipino/Captopril v.o.
Cefalea.....	Paracetamol v.o.
Hipersedación/Hipopnea.....	Flumazenil i.v. en bolus de 0'3 mg hasta revertir
Bradycardia (<45).....	Atropina i.v. ½ amp. (se puede repetir a los 2 min.)

Tabla 4: Complicaciones previsibles y su tratamiento (v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular)

Escala de GOLD modificada		
Signos objetivos		Signos subjetivos
Bostezos	Sudoración	Deseo de droga
Lagrimeo	Rinorrea	Ansiedad
Midriasis	Piloerección	Escalofríos
Temblores	Hipertensión	Dolores O M
Agitación	Taquicardia	Intranquilidad
Nauseas	Vomitos	Insomnio
Diarrea	Hipertermia	
Dis. prof. resp.	Eyacuación precoz	

Puntuación: 0:ausente, 1:ligero, 2:moderado, 3:intenso.

Tabla 5: Evaluación del SAO

benzodiazepinas para tratar el SAO deberán llevarse a cabo en un medio en el que se pueda disponer con rapidez de los medios habituales de reanimación, ante la posibilidad, no descartada por la bibliografía expuesta, de encontrarnos con un problema respiratorio no revertible con flumazenil.

Bibliografía

- Blouin, R.T.; Gross, J.B.** (1994) Does flumazenil antagonize midazolam-induced depression of ventilatory response to hypoxia? (Reply). *Anesthesiology*, 80 (1) 234-235.
- Carreño, E.; Sánchez, J.; Ortiz, R.; Calvo, R.; Alvarez, C.E.** (1996) *Pautas de inducción rápida. Modelos ambulatorios en Asturias*. Oviedo: XXIII Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol. Libro de actas.
- Drug Information.** (1995) American Society of Health-System Pharmacists, pág. 2584.
- Flórez, J.; Urle, M.A.** (1992) *Fármacos ansiolíticos y sedantes*. Farmacología Humana. 2ª edición. 393-395.
- Gold, M.S.; Redmond, D.E.; Kleber, H.D.** (1978) Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet*, 1: 929-930.
- Gutiérrez, M.; Ballesteros, J.; Figuerido, J.L.; Elizagarate, E.** (1995) *Las desintoxicaciones ultracortas con antagonistas opiáceos*. En: Casas, M.; Gutiérrez, M.; San, L. *Avances en Drogodependencias*. Ediciones en Neurociencias. Monografías de Toxicomanías, 93-107.
- Maurette, P.** (1990) *Le midazolam et le flumazenil*. París: 8eme Journées Internationales de Mises au Point en Anesthesie-reanimation. pp. 409-421.
- Physicians' Desk Reference PDR** (1996) Medical Economics, pp. 2148-2149.
- Shalansky, S.J.; Naumann, T.L.; Englander, F.A.** (1993) Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm.* 12 (7) 483-487.
- Torjman, M.; Iora, C.T.** (1994) Does flumazenil antagonize midazolam-induced depression of ventilatory response to hypoxia?. *Anesthesiology*, 80 (1) 233-234.
- Vademecum International (1995) *Medicom*, pág. 955.
- Vázquez, JM.; Fos, C.** (1996) *Desintoxicaciones ultracortas ambulatorias*. Oviedo: XXIII Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol. Libro de actas.