

# Depresión-estupor tras intoxicación por zolpidem, y reversibilidad tras la administración de flumazenilo.

CARLES MORALES, MARCO BERNARDINI

Hospital Clínic Veterinari. Facultat de Veterinària. Universitat Autònoma de Barcelona.

## Introducción

Las intoxicaciones farmacológicas accidentales son frecuentes en la clínica de pequeños animales. Los causantes de éstas suelen ser, casi siempre, los fármacos de prescripción humana que se dejan al alcance de los perros.

El zolpidem (Stilnox®) es un derivado de la imidazopiridina. Su acción farmacológica es similar a las benzodiazepinas, con comportamiento GABA-agonista. El zolpidem se liga a los receptores benzodiazepínicos de tipo BZ1 u omega-1 (que forman parte del complejo supramolecular ionóforo de cloruros, integrado con el receptor del GABA). Clínicamente provoca efecto hipnótico y sedante, con leve actividad ansiolítica, miorrelajante y anticonvulsivante, y desarrollando menos dependencia que las benzodiazepinas. En medicina humana, se emplea principalmente para tratar el insomnio. En perros su utilización apenas se describe, reduciéndose exclusivamente a ensayos clínicos.

El flumazenilo (Anexate®) es un antagonista de los receptores de las benzodiazepinas. Su efectividad radica en poseer mayor afinidad por estos receptores que las propias benzodiazepinas. Clínicamente, su acción bloquea los efectos de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central, sin que desencadene ningún efecto por sí mismo. En medicina humana se emplea en recuperación postquirúrgica de pacientes con excesiva sedación inducida por benzodiazepinas, o en caso de intoxicaciones benzodiazepínicas, ya sea como tratamiento o diagnóstico. En perros puede utilizarse con las mismas indicaciones que en la especie humana.

## Caso clínico

Perro, de raza Shih-tzu, macho, de 7 años de edad y 4 Kg de peso. El día antes de ser referido a nuestro centro manifestó un cuadro agudo de debilidad generalizada y alteración del estado mental, que progresó en pocas horas a estupor. Inicialmente no existen, en la anamnesis, datos remarcables que puedan justificar el cuadro. Antes de ser referido fue tratado con fluidoterapia y glucocorticoides. En la exploración se observa una marcada disnea taquipnéica, flacidez muscular extrema, depresión severa del estado mental, ausencia de respuesta a la amenaza, y respuesta disminuida a la estimulación de la sensibilidad nasal. La localización neurológica sitúa el problema a nivel de hemisferios cerebrales. Siendo un problema agudo, no progresivo (tras las primeras 24 horas), y de localización difusa en hemisferios cerebrales, se establece un diagnóstico diferencial entre problema metabólico (tóxico) o inflamatorio-infeccioso. Los resultados de las analíticas de urgencia -Hematocrito (Hcto) y proteínas totales (PT); hemograma; bioquímica básica; ionograma y gasometría sanguínea-, muestran deshidratación severa (73% Hcto y 9g/dL PT), hipokalemia (3,1 mmol/L), y acidosis metabólica (pH sanguíneo 7,3; pCO<sub>2</sub>: 50,4 mmHg y pO<sub>2</sub>: 31mmHg). Se instaura tratamiento con oxigenoterapia y fluidoterapia suplementada con potasio. Poco después desaparece la disnea, manteniéndose el estado mental alterado y la debilidad. Al día siguiente persisten los signos clínicos, si bien presenta una leve mejoría en el estado mental; se repiten el hemograma y la bioquímica, donde exclusivamente destaca un incremento de la fosfatasa alcalina (262 U/L), lo cual es atribuido al tratamiento previo con glucocorticoides. Es entonces cuando los propietarios comentan que probablemente su perro ha ingerido 4 comprimidos de Stilnox®, lo que equivale a 40 mg de zolpidem (y suponen para su peso: 10 mg/Kg). Al día siguiente, para confirmar el diagnóstico y a la vez tratar al animal, se inyectan 0,2 mg/kg de flumazenilo i. v. Tras su administración, se observa una inmediata recuperación del estado mental del animal, pasando de deprimido y sin poder mantenerse en la estación, a un estado mental alerta y capaz de mantenerse en pie y caminar normalmente. El animal permaneció ingresado durante 48 horas más, sin que se apreciase ninguna recaída de la sintomatología. En las revisiones posteriores tampoco se apreciaron alteraciones significativas.

## Discusión

Los signos clínicos derivados de la intoxicación por zolpidem suelen ser temporales y banales, pero se recomienda revertirlos siempre que sea posible. El diagnóstico se confirma a partir de la remisión de estos signos tras la inyección de 0,2 mg/kg de flumazenilo. Esta prueba no diferencia entre intoxicación por zolpidem u otras benzodiazepinas. La concentración sérica u urinaria de zolpidem puede determinarse mediante cromatografía líquida, aunque existen pocos laboratorios que la tengan estandarizada.

Algunos autores citan la posible aparición de problemas cardíacos (arritmias) y neurológicos (convulsiones), tras la administración de flumazenilo en casos de intoxicaciones mixtas por benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos. Estos efectos adversos pueden ser evitados con una administración intravenosa lenta.

En la bibliografía consultada no se ha encontrado ningún caso clínico similar. Destacamos la espectacular recuperación del estado mental y del tono muscular tras la administración de flumazenilo. Asimismo, creemos que deberían realizarse estudios complementarios que consideren los efectos adversos, y qué dosis debe utilizarse (en nuestro caso el animal parecía clínicamente normal al inyectar una tercera parte de la dosis recomendada; y en medicina humana se emplea una dosis total de 0,2 mg).

## Bibliografía

- Courtet P y col: Abuse of and dependence on zolpidem. *Encephale* 1999; 25(6): 652-657.  
Lheureux P y col: Zolpidem intoxication mimicking narcotic overdose: response to flumazenil. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9(2): 105-107  
Lheureux P y col: Flumazenil in mixed benzodiazepine/tricyclic antidepressant overdose: a placebo-controlled study in the dog. *Am J Emerg Med* 1992; 10(3): 184-188.

