



Monitoreo de Benzodiazepinas



12 min.



Las benzodiazepinas son los fármacos más prescritos en la actualidad y la causa más frecuente de intoxicaciones agudas. No es común que una intoxicación con estas drogas ponga en situación de extrema gravedad a una persona, excepto cuando hay co-ingesta con otros fármacos y/o alcohol. Los efectos adversos son dosis-dependientes, por eso es fundamental su monitoreo para un mejor seguimiento del paciente.



Dra. Karina Juanolo
Responsable del Área Toxicología y
Monitoreo de Drogas
Génesis-MANLAB



E-mail:
karina.juanolo@genesis-manlab.com.ar



Introducción

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos psicotrópicos que tienen acción sobre el SNC (Sistema Nervioso Central). El término benzodiazepina hace referencia a su estructura química: estos compuestos están constituidos por un anillo de benceno

unido a otro anillo de siete miembros heterocíclicos denominado diazepina.

Estas sustancias se emplean en trastornos de ansiedad (como ansiolíticos), a su vez pueden indicarse en el insomnio (hipnóticos), como relajantes musculares, en convulsiones (como anticonvulsivantes, aunque solamente el clonazepam es utilizado para el tratamiento crónico de la epilepsia) o como medicación preanestésica en las cirugías (sedante). Debido a sus acciones, estos fármacos pueden ser utilizados como droga de abuso, cuando se emplean en forma indiscriminada y sin prescripción médica.

Aunque hay pocas evidencias de un efecto directo sobre el aparato gastrointestinal, también estos fármacos pueden utilizarse como coadyuvantes en el tratamiento de úlcera. Además, ejercen efectos depresores sobre el útero, principalmente grávido; sin embargo si se emplean durante el parto podrían generar hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria en el neonato. Estos usos son poco frecuentes.

Las benzodiazepinas son agentes GABA (ácido gamma amino butírico) agonistas indirectos, potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria. Estas sustancias requieren la presencia de GABA para poder producir sus acciones farmacológicas, a diferencia de los Barbitúricos que no necesitan la presencia de este neurotransmisor para ejercer efecto.



Tabla N°1: Datos. Benzodiazepinas que se determinan en MANLAB

Benzodia zepina	Acción principal	Vida Media
Clobazam	Anticonvulsivante	23 hs
Clonazepam	Ansiolítica/ Anticonvulsivante	24 hs*
Alprazolam	Ansiolítica/ Anticonvulsivante	12/14 hs
Lorazepam	Ansiolítica	14 hs
Diazepam	Ansiolítica	50 hs

GABA

Este es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC de los mamíferos. Se sintetiza en la terminación axonal de las neuronas a partir de glutamato (su precursor), un aminoácido excitatorio, y se almacena en pools o vesículas sinápticas. Al aparecer un estímulo nervioso que induzca a la célula a actuar, las vesículas se acercan a la membrana presináptica, se fusionan con esta y se libera hacia el exterior el neurotransmisor GABA. Una vez en el espacio sináptico interactúa con los receptores. El GABA, en el espacio intersináptico, interacciona con sus receptores específicos. Finalmente, el GABA es retirado del espacio post-sináptico

por recaptación neuronal y no neuronal (células de la glía).

Receptores para el GABA

Se han descrito al menos dos tipos de receptores GABA: GABA A y GABA B.

Los receptores GABA-A son post-sinápticos y predominan a nivel cerebral supraespinal. Están localizados tanto en el cuerpo de las neuronas, como en las dendritas y en los axones de las mismas. Son estructuras que conforman un canal de cloro. El neurotransmisor GABA cuando activa este receptor, por su unión, produce la apertura de canales de cloro y aumenta la conductancia de este ión, desencadenando efectos inhibitorios por hiperpolarización.

Los receptores GABA-A poseen, a su vez, un sitio benzodiazepínico o receptor benzodiazepínico central. Las Benzodiazepinas se unen a este sitio, por unión alostérica (distinto al sitio en el que se une el GABA). Cuando las benzodiazepinas interactúan con dicho sitio aumentan el efecto del neurotransmisor GABA acrecentando su unión al receptor GABA-A e incrementando la frecuencia (cantidad de veces) en que el canal iónico se abre. Para que las benzodiazepinas puedan actuar debe estar siempre presente en el receptor GABA-A, el neurotransmisor GABA.

El receptor GABA-B es también inhibitorio, es preferentemente presináptico y predomina a nivel espinal. Se postuló que la activación del receptor GABA-B podría reducir la liberación de aspartato y glutamato (neurotransmisores excitatorios). Este receptor no posee sitio de unión para benzodiazepinas.

Farmacocinética

La farmacocinética consta de cuatro etapas: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

- Absorción. Las benzodiazepinas tienen buena absorción por vía oral. El tiempo que tardan en absorberse varía según la benzodiazepina utilizada, pudiendo variar entre 1 y 3 horas de llegada al pico máximo.

- Distribución. La distribución de las benzodiazepinas es amplia. Son sustancias muy liposolubles, por lo que se unen a proteínas plasmáticas para ser transportadas.

- Metabolismo. Deben transformarse en moléculas hidrosolubles para poder ser eliminadas del organismo.

> Reacciones de fase I: reacciones de oxidoreducción.

> Reacción de fase II (conjugación): casi todas las benzodiazepinas son conjugadas con ácido glucurónico (glucuronización). Algunas moléculas, como el lorazepam sufren solo este proceso.

- Eliminación. Excreción renal.

Efectos Adversos. Toxicidad

Los efectos adversos se relacionan prácticamente con la automedicación y la medicación excesiva o crónica, dado que estas sustancias son drogas que se pueden considerar con un amplio margen de seguridad. El riesgo de que se den efectos indeseables sobre el SNC aumenta con la edad y con la dosis.

Efectos indeseables sobre:

- Sistema Nervioso Central: sedación, ataxia, somnolencia, disartria, hiporeflexia, pupilas intermedias o mióticas, aturdi-

miento, incoordinación motora, debilitamiento de funciones psicomotoras y mentales, desorganización del pensamiento, confusión mental, amnesia anterógrada, boca seca y gusto amargo.

Los efectos mencionados dificultan la conducción con destreza. Cuando las personas medicadas están dormidas (horas de sueño) estos efectos no se evidencian, pero la persistencia en horas de vigilia puede resultar peligrosa, por ejemplo, se ha demostrado que las benzodiazepinas aumentaron el número de accidentes de tránsito.

- Efectos paradójicos: aumento de la incidencia de pesadillas (en su uso como hipnótico, principalmente en los primeros días); locuacidad, ansiedad, irritabilidad. Se ha observado comportamiento desinhibido y grotesco.

- Sistema cardiovascular: hipotensión con taquicardia compensatoria o bradicardia.

- Sistema gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor epigástrico.

- Otros efectos: cefalea, debilidad, visión borrosa, vértigo, retención urinaria y glaucoma agudo. La hipotermia ocurre en un 15% de los casos. Con menos frecuencia se puede presentar dolor articular, dolor de pecho o incontinencia.

Metodología

En MANLAB, se determinan:

- Clonazepam
- Clobazam
- Alprazolam
- Lorazepam
- Diazepam

DIAGNOS MED S.R.L. 

Conesa 859
(1426) Capital Federal
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)
Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com

One-Step qRT-PCR BCR-ABL Kit*

Cuantificación sensible y exacta de niveles de transcripción de mRNA BCR-ABL (p210) en sangre y médula ósea.

 **MolecularMD**
www.molecularmd.com



La metodología empleada es Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) con detector UV. El laboratorio cuenta con dos HPLC UV, un Spectra Physics y un Waters, este último con detección dual, el cual permite que una misma corrida pueda ser detectada y registrada a dos longitudes de onda del espectro diferentes en forma simultánea. En el caso de las benzodiazepinas, estas se detectan a 210nm y 240nm, permitiendo aumentar la sensibilidad.

En el caso de monitoreo terapéutico, la muestra de elección es suero, cuyo volumen debe ser de 1mL como mínimo. El tratamiento previo de las misma requiere la extracción en columnas hidrofóbicas, C-18 de un mililitro y la utilización de estándares internos para calcular la recuperación en el procesamiento.

Las benzodiazepinas quedan adheridas a la resina de la columna, que luego de lavados con agua y agua:metanol (relación 9:1) son extraídas con metanol puro. Posteriormente, el eluato es llevado a sequedad con Nitrógeno y reconstituido en metanol antes de ser inyectado en el sistema cromatográfico. En dicho proceso, el contenido de benzodiazepinas de la muestra es concentrado 10 veces, de esta manera se aumenta la sensibilidad en la detección.

Para la cuantificación de las mismas se emplean estándares externos de concentración conocida.



Tabla N° 2: Valores de referencia de benzodiazepinas

Benzodia-zepinas	Valores de referencia	Proceso
Clobazam	(0,4-0,95) ug/mL	
Clonazepam	(20-80)ng/mL	Estas determinaciones se realizan los días viernes y se informan en 48Hs
Lorazepam	(50-250)ng/mL	
Alprazolam	(11-20)ng/mL*	
Diazepam	(30-1500)ng/mL	
- Valores tóxicos > 35 ng/mL		



Foto N°1: HPLC Detector UV/Visible – WATERS



En el caso de monitoreo por abuso, la muestra de elección es orina. La metodología empleada es FPIA (Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada), la determinación se realiza en forma automatizada, en un equipo Asxym de Abbott. Se detectan benzodiazepinas como grupo de drogas (no en forma específica). Dicho procesamiento es cualitativo, indicando si la muestra es Positiva o Negativa. Conjuntamente con las muestras, se procesan controles. Esta determinación se realiza todos los días y los resultados se informan en 24 hs.



Foto N°2: AXSYM - ABBOTT



Conclusión

Las benzodiazepinas son los fármacos más prescritos en la actualidad y la causa más frecuente de intoxicaciones agudas. No es común que una intoxicación con estas drogas ponga en situación de extrema gravedad a una persona, excepto

cuando hay co-ingesta con otros fármacos y/o alcohol. Como ya se ha mencionado anteriormente, los efectos adversos son dosis-dependientes, por eso es fundamental su monitoreo para un mejor seguimiento del paciente.

Lo más peligroso de las benzodiazepinas son el abuso y la dependencia, los cuales se pueden evitar con una prescripción médica adecuada, tomas durante cortos periodos de tiempo y siempre controlando los niveles en suero: Monitoreando.

Bibliografía

Kaplan A. Lawrence, Pesce Amado. Química Clínica. Ed. Médica Panamericana. Bs. As. Argentina. 1990.

Farmacología Humana, 5ª edición. Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. (dirs.), Elsevier España, S.L., Barcelona, 2008.

Malgor, L.A., Valsecia, M.E. "FARMACOLOGÍA MÉDICA". Volumen 5, Capítulo 2, Farmacología de las Benzodiazepinas y la transmisión gabaérgica. Edición 2002 en el portal de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE [en línea]: <http://med.unne.edu.ar/farmacologia/temasfarm.htm> [consulta 11 de septiembre de 2010]

Hernán Martínez Glattli. Hojas Clínicas de Salud Mental N° 2: BENZODIAZEPINAS. http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/informacion_adicional/electivas/psicofarmacologia/material/benzodiazepinas.pdf. [consulta 11 de septiembre de 2010]

Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica., 11ª ed., Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (ed.), McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2007.



Cada número
es un paciente.



06398825



www.genesis-manlab.com.ar