

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y tratamiento de las **INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS** en los Tres Niveles de Atención

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **SS-664-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud, y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC en relación con la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas en los tres niveles de atención.** México: Secretaría de Salud; 12/Diciembre/2013.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: T40.2 Otros opiáceos. Codeína, morfina. T42.4 Benzodiazepinas

GPC: Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos
y benzodiazepinas en los tres niveles de atención

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES

Coordinadores

M. en C. Patricia Escalante Galindo	Pediatra toxicóloga	Hospital Juárez de México (SS), México, D.F.	Jefa de Toxicología Clínica	Academia Mexicana de Pediatría/Academia Mexicana de Dermatología
-------------------------------------	---------------------	--	-----------------------------	--

Autores

M. en C. Patricia Escalante Galindo	Pediatra toxicóloga	Hospital Juárez de México (SS), México, DF	Jefa de Toxicología Clínica	Academia Mexicana de Pediatría/Academia Mexicana de Dermatología
Dr. Jesús Ojino Sosa García	Medicina Interna Terapia Intensiva	Hospital Médica Sur, México, DF	Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos	
Lic. Roberto Carlos González López	M. en Farmacología	U. de Farmacología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, SS. Guadalajara, Jalisco	Farmacólogo clínico	
Dr. Jesús del Carmen Madrigal Anaya	Urgenciólogo-toxicólogo	Hospital General de Iztapalapa. Secretaría de Salud del Gobierno del DF	Médico adscrito a Urgencias Adultos	
Dra. Selene Huerta Olvera	Toxicóloga ambiental	U. de Toxicología, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, SS. Guadalajara Jalisco	Médica adscrita a Farmacia Hospitalaria	

Validadores

Dr. Gustavo López Orozco	Urgenciólogo-toxicólogo	Hospital General de Zona No. 83, IMSS Morelia, Michoacán Hospital Juárez de México	Médico adscrito a Urgencias Médico adscrito al Servicio de Toxicología Clínica
--------------------------	-------------------------	---	---

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER.....	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.2 OBJETIVO.....	8
3.3 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.....	11
4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD.....	11
4.1.2 FACTORES DE RIESGO.....	14
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	16
4.2.1 DIAGNÓSTICO.....	16
4.2.2 TRATAMIENTO INICIAL Y ESPECÍFICO.....	20
5. ANEXOS.....	26
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	26
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	28
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	32
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	37
5.5 LISTADO DE RECURSOS.....	39
5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS.....	40
6. GLOSARIO.....	42
7. BIBLIOGRAFÍA.....	43
8. AGRADECIMIENTOS.....	45
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	46
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	47
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	48

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: SS-664-13	
Profesionales de la salud	Médico de urgencias. Médico pediatra. Médico intensivista. Médico internista. Toxicólogos
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: T40.2 Otros opiáceos. Codeína, morfina. T42.4 Benzodiacepinas
Categoría de GPC	Primer nivel de atención. 3.2 Segundo nivel de atención. Tercer nivel de atención Consejería Referencia Evaluación Tratamiento Diagnóstico Prevención primaria y secundaria Educación sanitaria
Usuarios potenciales	Departamentos de salud pública. Enfermeras auxiliares. Enfermeras generales. Enfermeras especializadas. Estudiantes de medicina y enfermería. Hospitales. Investigadores. Médicos especialistas. Médicos generales. Paramédicos. Paramédicos técnicos en urgencias y Personal de salud en servicio social
Tipo de organización desarrolladora	Hospitales federales de referencia: Hospital Juárez de México (Secretaría de Salud). Hospital Civil Nuevo Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (ODE), Guadalajara, Jalisco. Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Gobierno del DF
Población blanco	Población pediátrica de todas las edades. Adulto de todas las edades. Hombre. Mujer
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno federal. Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México. Hospital Juan I. Menchaca (ODE), Guadalajara, Jalisco. Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Gobierno del DF
Intervenciones y actividades consideradas	Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos y sedantes. Identificar la etiología de las intoxicaciones agudas más frecuentes. Realizar el diagnóstico clínico de las intoxicaciones agudas por opiáceos y sedantes. Establecer el tratamiento general de las intoxicaciones agudas por opiáceos y sedantes. Determinar las complicaciones en los pacientes con intoxicaciones agudas por opiáceos y sedantes y describir los diagnósticos diferenciales de estas entidades Atención de pacientes en el medio rural Atención de pacientes en los servicios de urgencias Atención de pacientes en el área de hospitalización y terapia intensiva
Impacto esperado en salud	Disminución de la tasa de morbimortalidad en intoxicaciones agudas por opiáceos y sedantes Contribuir a la toma de decisiones en relación con: Incrementar la tasa de diagnóstico temprano Establecer tratamiento general y específico Fomentar el manejo preventivo Referencia oportuna al segundo nivel o tercer nivel de atención donde se cuente con los recursos para la atención de complicaciones
Metodología¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: en primera fase se hará la recuperación y evaluación de guías internacionales en sitios Web especializados para su adopción y adaptación. En caso de que las preguntas estructuradas no sean resueltas por las guías recuperadas se procederá a la segunda fase, que consiste en la búsqueda de metaanálisis, o ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología, y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala
Método de validación y adecuación	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, metaanálisis, en sitios Web especializados. Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales utilizadas: 20 Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 1 Ensayos controlados aleatorizados: Reporte de casos: Otras fuentes seleccionadas: 16
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Lic. José Antonio Mendoza Guerrero, Jefe del CEIDS, Hospital General de México. Validación de la guía: Dr. Gustavo López Orozco, Hospital Juárez de México
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	SS-664-13
Actualización	Fecha de publicación: 12/Diciembre/2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o, de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación

¹ PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA SE PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas?
3. ¿Cómo se realiza el manejo inicial del paciente con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas?
4. ¿Qué tratamiento específico existe para el paciente con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas?
5. ¿Cuáles son las posibles complicaciones del tratamiento en los pacientes con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

Las muertes por intoxicación no intencionada se han incrementado dramáticamente en la última década, a causa de sobredosis de medicamentos prescritos con receta. A pesar de esta tendencia, existe limitación en el entendimiento del comportamiento de las intoxicaciones accidentales e intencionales asociadas a medicamentos recetados (Coben JH, 2010).

En la actualidad el impacto del abuso de la prescripción de fármacos para el control del dolor agudo o en padecimientos crónicos, los opiáceos se encuentran como fármacos de segunda línea, ya sean solos o combinados, por lo que ha incrementado su uso por la comunidad hospitalaria y por la población en general. Por lo anterior, es de esperarse que se incrementen las intoxicaciones por este tipo de fármacos, ya sea por una ingesta accidental, error terapéutico o de manera intencional.

En el período de 1999 a 2006, el número de muertes por envenenamiento en los Estados Unidos de América casi se duplicó, pasando de aproximadamente 20 000 a 37 000, en gran parte debido a muertes por sobredosis. Este incremento coincidió con un aumento de casi cuatro veces en la prescripción de opioides. En Washington, en 2006, la tasa de intoxicación con analgésicos opioides fue significativamente mayor que la tasa nacional. En Washington analizaron las muertes por sobredosis de opioides con prescripción en receta médica durante el período 2004-2007. El informe describe los resultados del análisis, que mostró que 1 668 personas murieron a causa de la prescripción errónea de opioides, durante el período (6.4 muertes por cada 100 000/año); 58.9% de los fallecidos eran hombres, el porcentaje más alto de muertes (34.4%) ocurrió entre las personas de 45 a 54 años de edad, y 45.4% de las muertes correspondió a pacientes con seguro médico del gobierno (Centers for Disease Control and Prevention, 2009).

El tratamiento de dolor crónico no oncológico, más frecuentemente los opiáceos y las benzodiazepinas, ha generado el uso de sustancias controladas, el abuso y el uso no médico de medicamentos que deben ser prescritos con receta (Manchikanti L, 2011).

3.2 OBJETIVO

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas en los tres niveles de atención** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de los tres niveles de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Determinar el diagnóstico de intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas
- Identificar los factores de riesgo de la intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas
- Establecer el manejo inicial del paciente con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas
- Establecer el tratamiento específico para el paciente con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas
- Identificar las posibles complicaciones del tratamiento en los pacientes con intoxicación aguda por opiáceos y benzodiazepinas

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

La intoxicación aguda por opiáceos se origina por sobredosis de los fármacos que se utilizan para el tratamiento del dolor, la tos y la diarrea. Tales fármacos pueden ser derivados del opio u opiáceos sintéticos (Chika PA, 2007). La intoxicación también se produce con dosis terapéuticas de estos fármacos, que tienen interacción farmacológica con otro tipo de medicamentos y potencializan los efectos tóxicos.

Las benzodiazepinas son fármacos hipnótico-sedantes y tienen múltiples aplicaciones (en el tratamiento para el insomnio, neurológico, psiquiátrico, trastornos musculares y como medicación preanestésica). Pueden ocurrir efectos tóxicos: en sobredosis, en dosis terapéuticas se potencializan los efectos de intoxicación en interacción farmacológica con otros medicamentos, y también debido a atributos del paciente, como la edad, sexo, y estado de nutrición (Coben JH, 2010).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo con la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron las escalas: NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), ASA (*American Society of Anesthesiologists*), ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation / American Heart Association*) y Oxford.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

4.1.1.1 EDUCACIÓN PARA LA SALUD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>En el año de 1954 se propuso la existencia de receptores para los fármacos opiáceos sintéticos. En la década de 1970 se descubrió en el cerebro una alta afinidad en los sitios de unión para las diferentes drogas opiáceas, y en 1976 se identificó la existencia de receptores tipo opioides.</p> <p>En el Cuadro 1 se describen los receptores opioides endógenos más importantes, así como su mecanismo de acción y efectos.</p>	<p>3 NICE <i>Dietis N, 2011</i></p>
	<p>Los opiáceos actúan sobre los mismos receptores del sistema nervioso central (SNC), en las ligas de los opioides endógenos que son péptidos: endorfinas, dinorfinas, encefalinas y orfanina.</p>	<p>2+ NICE <i>Ribeiro SC, 2005</i></p>
	<p>El sistema de los receptores opioides “mu” no es estático, por lo que puede responder al efecto de los fármacos con un aumento de la tolerancia o de la sensibilidad de cada persona.</p>	<p>1++ NICE <i>Dale O, 2010</i></p>
	<p>En la práctica clínica se ha documentado el cambio de un fármaco opiáceo cuando no se logra el alivio del dolor y se presentan efectos adversos o de toxicidad; este cambio se realiza por la sustitución a un opioide más fuerte.</p> <p>Asimismo, se ha demostrado que los efectos adversos durante y después del cambio de los medicamentos opiáceos han sido inconsistentes. Sin embargo, los efectos secundarios y de toxicidad que con mayor frecuencia se han reportado son sedación, náusea, vómito y estreñimiento.</p>	<p>1++ NICE <i>Dale O, 2010</i></p>

	<p>Existe evidencia de la carencia de la eficacia de los fármacos opiáceos, en virtud de que no existen suficientes estudios controlados aleatorizados. Sin embargo, el cambio de opiáceos puede ser de utilidad en algunos pacientes.</p> <p>En la mayoría de los pacientes con bajas dosis de opiáceos no se logra el control del dolor; así, lo más apropiado es el aumento de la dosis, no el cambio de este tipo de fármacos.</p>	<p>A NICE <i>Dale O, 2010</i></p>
	<p>Es importante señalar que el efecto adverso, o efecto secundario, no es sinónimo de intoxicación. Existe evidencia de variabilidad en la tolerancia y sensibilidad de los pacientes, por lo que es factible que en ocasiones se confunda una intoxicación con un efecto adverso.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>En 1908, las benzodiazepinas fueron descubiertas por el Dr. Leo Sternbach, y en 1960 se aprobaron para el tratamiento del insomnio y la ansiedad.</p> <p>En 1963, el diazepam fue lanzado al mercado, convirtiéndose en 1982 en la benzodiazepina más prescrita en América Latina.</p> <p>El mismo Dr. Sternbach desarrolló otros compuestos como el flunitrazepam y el clonazepam.</p>	<p>1+ NICE <i>Lader M, 2011</i></p>
	<p>En la década de 1960 se presenta el lanzamiento de las benzodiazepinas al mercado de la terapéutica. Su prescripción médica ha desarrollado una fácil accesibilidad a estos fármacos. En la actualidad existe una amplia difusión de estas sustancias psicoactivas; se pueden obtener con o sin receta médica, lo que las convierte en una de las variedades de sustancias adictivas para los usuarios.</p>	<p>3 NICE <i>Menecier P, 2010</i></p>
	<p>Un estudio concluyó que el uso de las benzodiazepinas puede ser un factor de riesgo para la demencia en las personas de la tercera edad, por lo que se debe evitar su administración en esta población.</p>	<p>A NICE <i>Lader M, 2011</i></p>

<p>E</p>	<p>En EUA, en el período de 1999 a 2006, se realizó una evaluación de hospitalización debida a intoxicaciones por opiáceos, sedantes y tranquilizantes; se encontró un total de 65% de intoxicaciones de tipo no intencional (accidental) por opiáceos, sedantes y tranquilizantes que habían sido recetados. El mayor incremento de las hospitalizaciones fue de intoxicaciones por benzodiacepinas, pero el mayor aumento porcentual (400%) se debió a metadona, en comparación con intoxicaciones por otro tipo de sustancias.</p>	<p>2++ NICE <i>Coben JH, 2010</i></p>
<p>R</p>	<p>En la actualidad, la intoxicación por opiáceos, sedantes y tranquilizantes es una causa creciente de hospitalización. El ingreso hospitalario en forma temprana ha brindado la mejor oportunidad de comprender los factores contextuales, contribuyendo a mejorar el desarrollo de estrategias de prevención específicas.</p>	<p>B NICE <i>Coben JH, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Los opiáceos tienen diferentes propiedades fisico-químicas, resultantes de su farmacocinética, la cual es diferente para cada opiáceo, tales como la velocidad en el cruce de barreras biológicas por difusión pasiva y procesos activos, como la P-glucoproteína, que está sujeta al polimorfismo genético.</p> <p>Existe una gran variedad de opiáceos, la mayoría destinados para el dolor y otros utilizados como antidiarreicos y antitusígenos; se describen en el Cuadro 2.</p>	<p>1++ NICE <i>Dale O, 2010</i></p> <p>3 NICE <i>Dietis N, 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>Los hipnótico-sedantes, como las benzodiacepinas, son absorbidos rápidamente por el tracto gastrointestinal.</p> <p>Los efectos clínicos se determinan por su habilidad para penetrar la barrera hematoencefálica. Estos fármacos son altamente lipofílicos, lo que facilita su penetración. Los tipos de benzodiacepinas se describen en el Cuadro 3.</p>	<p>2++ NICE <i>Coben JH, 2010</i></p> <p>3 NICE <i>Lakhal K, 2010</i> <i>Rossi R, 2009</i></p>

	<p>En la actualidad las benzodiazepinas se usan ampliamente; estos fármacos tienen efectos diferentes, por lo que se emplean en el manejo de diversas enfermedades: psiquiátricas, neurológicas y gastrointestinales. Su fácil accesibilidad y bajo costo subyacen en el aumento de intoxicaciones por estos fármacos en la sociedad.</p>	<p>Z++ NICE <i>Solhi H, 2010</i></p>
---	---	---

4.1.2 FACTORES DE RIESGO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Existen factores individuales que incrementan el riesgo de sedación y depresión respiratoria inducida por opioides; sin embargo, la evidencia que lo sustenta es limitada. Cuadro 4.</p>	<p>D ASA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>
	<p>Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian a la presencia de sedación y depresión respiratoria se clasifican en dos categorías:</p> <p>a) Trastornos respiratorios del sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apnea obstructiva del sueño • Apnea central del sueño • Síndrome de resistencia de la vía aérea superior <p>b) Complicaciones pulmonares posoperatorias (atelectasias, neumonía y falla respiratoria)</p>	<p>B ASA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>
	<p>Los factores de riesgo para complicaciones pulmonares posoperatorias son:</p> <p>1. Características individuales (edad, estado de salud general)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: en personas >65 años se asocia a mayor riesgo de eventos adversos inducidos por opioides, incluyendo depresión respiratoria • Estado de salud general: limitación física (riesgo relativo [RR] 1.94), función renal con niveles de nitrógeno ureico >30 mg/dl (RR 2.09), función hepática y estado nutricional con niveles de albúmina <30 g/l (RR 2.16) 	<p>B ASA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>

	<p>2. Presencia de comorbilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>) IV (RR 4.26) • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC- (RR 1.58) • Presencia de falla cardíaca más presencia de reemplazo valvular aórtico (RR 4.7), marcapasos (RR 4.4) y EPOC (RR 1.7) <p>3. Tipo de anestesia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anestesia general (RR 1.9) • Duración de la anestesia (por cada hora adicional de anestesia general el RR es de 1.7 veces más, principalmente a partir de los 210 minutos de duración) • Cirugía de urgencia (RR 2.8) <p>4. Tipo de cirugía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía de tórax (RR 5.9) • Cirugía vascular periférica (RR 3.4) • Cirugía de abdomen superior (RR 3.3) • Neurocirugía (RR 2.9) • Cirugía de cuello (RR 2.1) 	
	<p>Se recomienda evaluación, identificación y documentación de condiciones existentes, comorbilidades y otros factores que pueden poner a los pacientes en riesgo de desarrollar sedación profunda y depresión respiratoria con la administración de opioides.</p>	<p>I ACCF/AHA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>
	<p>Los profesionales de la salud deben comunicar la información pertinente a los pacientes y sus cuidadores, sobre los riesgos potenciales de la administración de opioides.</p>	<p>I ACCF/AHA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>
	<p>Los profesionales de la salud deben educar a los pacientes acerca de los factores de riesgo individual para el desarrollo de sedación profunda y depresión respiratoria inducida por opioides.</p>	<p>I ACCF/AHA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>

	<p>Los pacientes que están bajo tratamiento con benzodiazepinas deben recibir información y educación acerca de las dosis, horarios y efectos adversos de su administración.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
---	--	---------------------------------------

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 DIAGNÓSTICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Cuando los opiáceos son utilizados terapéuticamente en forma apropiada se ha demostrado seguridad y eficacia. Sin embargo, cuando existe sobredosis o hay factores de sensibilidad y tolerancia del paciente, los efectos tóxicos son predecibles y comúnmente se presenta depresión neurológica, depresión respiratoria y miosis.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>Los efectos tóxicos de los opiáceos se dividen de acuerdo a los aparatos y sistemas afectados: (ver algoritmo 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Cardiovascular: bradicardia, hipotensión ortostática, vasodilatación periférica b) Dérmica: sudoración, prurito c) Endocrina: liberación y reducción de la hormona antidiurética, liberación de prolactina, liberación y reducción de la gonadotropina d) Gastrointestinal: incremento del tono del esfínter anal, aumento de la presión del tracto biliar, reducción de la secreción del ácido gástrico, reducción de la motilidad intestinal e) Neurológico: analgesia, efecto antitusígeno, euforia, sedación, depresión neurológica, coma, crisis convulsivas (meperidina y propoxifeno), miosis f) Pulmonar: depresión respiratoria 	<p>4 Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p> <p>1++ NICE <i>Dale O, 2010</i></p> <p>2++ NICE <i>Coben JH, 2010</i></p>
	<p>En pacientes pediátricos con exposición aguda al dextrometorfán solo o en presentaciones combinadas con otro tipo de fármacos, que presenten miosis, depresión respiratoria y depresión neurológica, se deben descartar otras entidades de</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

	<p>origen infeccioso.</p> <p>Sin embargo, para descartar que sea una intoxicación por este opiáceo es de suma importancia aplicar la prueba diagnóstico-terapéutica con naloxona, ya que al observar una mejoría notable se establece el diagnóstico y el tratamiento antidotal específico.</p>	
	<p>Existen varios informes de la mejoría significativa de la intoxicación aguda por opiáceos con la administración de naloxona.</p> <p>El uso de la naloxona es útil en pacientes en estado de coma, en especial en aquellos con depresión respiratoria.</p>	<p>4 Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p>
	<p>Cuando el paciente a su arribo al servicio de urgencias presente la tríada clásica: depresión respiratoria, depresión neurológica y miosis se establece un diagnóstico diferencial de opiáceos o benzodiacepinas, de tal manera que se recomienda aplicar una prueba diagnóstico-terapéutica con naloxona. Sin embargo, actualmente ya no se encuentra disponible en el mercado, por lo que otra opción con la misma eficacia es nalmefene, el cual sí está disponible. (ver algoritmo 1)</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>Las benzodiacepinas tienen efectos diferentes; las manifestaciones de toxicidad más importantes en la intoxicación aguda son: somnolencia, debilidad generalizada, hiporreflexia, ataxia, disartria, nistagmus y deterioro del estado de conciencia.</p>	<p>2++ NICE <i>Solhi H, 2010</i></p>
	<p>En la exploración física, en particular para las benzodiacepinas, se pueden encontrar pistas de exposición basándose en ciertos hallazgos físicos y clínicos.</p> <p>Se ha descrito la hipotermia como un síntoma de efecto tóxico de las benzodiacepinas. Sin embargo, también se ha descrito con mayor frecuencia miosis, depresión neurológica y depresión respiratoria, en casos graves se presentan manifestaciones cardiovasculares: taquicardia, hipertensión o hipotensión arterial, agitación psicomotriz, coma y muerte. (ver algoritmo 2)</p>	<p>3 NICE <i>Lakhal K, 2010</i> <i>Rossi R, 2009</i> <i>Majumder MMA, 2008</i></p>

<p>E</p>	<p>Entre las pruebas de laboratorio que se utilizan para detectar las benzodiazepinas existe la determinación cualitativa en orina, con el método de ELISA.</p> <p>En la determinación cuantitativa en sangre y orina se emplea la cromatografía de líquidos con espectrofotometría de masas (HPLC/MS), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS).</p>	<p>3 NICE <i>Lakhal K, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>La detección del mal uso y abuso de los opiáceos y benzodiazepinas se facilita con la prueba de drogas en orina (<i>Urine Drugs Testing - UDT</i>); esta prueba es de inmunoensayo y se realiza en el consultorio. Se llevó a cabo un estudio de precisión diagnóstica comparándola con la cromatografía de líquidos de espectrometría de masas (LC/MS/MS), en 1 000 pacientes con uso y abuso de benzodiazepinas. Ambas pruebas mostraron exactitud y especificidad de 83%.</p>	<p>1- NICE <i>Manchikanti L, 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>El estudio concluye que la prueba de inmunoensayo en orina es cómoda, confiable, altamente específica y de bajo costo. Sin embargo, los médicos deben estar a la expectativa para interpretar los resultados.</p>	<p>A NICE <i>Manchikanti L, 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>En un estudio retrospectivo se determinó la precisión de la prueba de drogas en orina para evaluar a los pacientes bajo tratamiento con benzodiazepinas, confirmado por cromatografía de líquidos de espectrometría de masas (LC/MS/MS).</p> <p>El total de pacientes con prescripción de benzodiazepinas fue de 50% (498 pacientes). La prueba de drogas en orina fue positiva en 64% (320) pacientes. Aproximadamente 311 de 320 (97%) de las muestras de los pacientes se confirmó positiva para benzodiazepinas, mediante la LC-MS/MS. De las 178 muestras negativas por determinación en orina, 98 (55%) resultaron positivas por LC-MS/MS. De los 497 (50%) pacientes que no recibieron benzodiazepinas, 29 (6%) dieron resultado positivo en la prueba de drogas en orina, confirmándose por LC-MS/MS en 28 pacientes.</p>	<p>II NICE <i>Mikel CH, 2012</i></p>

	La sensibilidad y especificidad de la prueba por inmunoensayo fue de 75% y 98%, respectivamente, con un valor predictivo positivo de 97% y negativo de 82%.	
	En pacientes expuestos a benzodiazepinas se recomienda la prueba de drogas en orina y, en caso de duda, confirmar con pruebas adicionales por LC-MS/MS.	B NICE <i>Mikel CH, 2012</i>
	Una limitación de los inmunoensayos es que sólo muestran resultados positivos o negativos para benzodiazepinas, ya que se trata de una prueba cualitativa, además de no identificar el tipo específico al que el paciente está expuesto y dar resultados falsos negativos.	Punto de Buena Práctica

4.2.2 TRATAMIENTO INICIAL Y ESPECÍFICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>En la prescripción de opiáceos es recomendable conocer la dosis terapéutica de cada tipo de estos medicamentos. Cuando el paciente reciba tratamiento con estos fármacos, se les debe informar a él y a los familiares los datos de alarma asociados a intoxicación.</p> <p>Si el paciente está recibiendo otro tipo de fármacos que puedan interactuar farmacológicamente con los opiáceos, se deben buscar otras opciones de tratamiento.</p>	<p>I ACCF/AHA <i>Jarzyna D, 2011</i></p>
	<p>Todo paciente con intento suicida, abuso intencional, intención maliciosa (niño con abuso o negligencia), debe ser referido a un servicio de urgencias.</p>	<p>D Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p>
	<p>La primera medida que se debe implementar en todo paciente con intoxicación aguda por opiáceos o benzodiazepinas es el soporte vital básico (protección de la vía aérea, soporte respiratorio y circulatorio).</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>No inducir el vómito, ya que se ha demostrado que conlleva más riesgos que beneficios, como broncoaspiración.</p> <p>No administrar carbón activado a nivel prehospitalario (en casa), ya que se desconoce el estado clínico del paciente con exposición a este tipo de fármacos.</p>	<p>D Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p>
	<p>Los pacientes con sospecha o confirmación de intoxicación aguda por opiáceos con depresión respiratoria deben ser asistidos con ventilación con mascarilla, seguida de la administración de naloxona o nalmefene, y en caso de que no responda se debe implementar manejo avanzado de la vía aérea.</p>	<p>I AHA/ECC <i>Vanden Hoek TL, 2012</i></p>

	<p>La naloxona se introdujo a finales de la década de 1960 y muchos estudios han demostrado su eficacia como antagonista de los narcóticos y de los opiáceos.</p>	<p>4 Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p>
	<p>La vida media relativamente corta de la naloxona puede condicionar dificultades al momento de revertir la intoxicación por opioides.</p> <p>Diferentes opioides y análogos sintéticos tienen una duración de acción de 2 a 6 horas y sus efectos depresivos pueden recurrir después de la administración de naloxona. Por ejemplo, la vida media de la morfina es de 3 horas; del propoxifeno, 15 horas, y de la metadona, hasta 50 horas. (Cuadro 5).</p>	<p>3 NICE <i>Wang DS, 1998</i></p>
	<p>Las dosis de naloxona son: (ver algoritmo 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos y niños >20 kg: 0.4 a 2 mg IV, repetir cada 2 a 3 minutos hasta lograr una respuesta adecuada (no pasar de 10 mg) • Niños <20 kg: 0.01 mg/kg, repetir cada 2 a 3 minutos hasta lograr una respuesta satisfactoria 	<p>C Oxford <i>Chika PA, 2007</i></p>
	<p>Se recomienda implementar monitoreo continuo de los pacientes después de revertir la intoxicación por opioides, ante la necesidad potencial de dosis posteriores de naloxona dependiendo del grado de intoxicación y vida media del opiáceo, en bolo o infusión continua.</p>	<p>D NICE <i>Wang DS, 1998</i></p>
	<p>Se sugiere una dosis de mantenimiento en infusión continua cada 4 h durante 12 a 24 h, de acuerdo al grado de intoxicación.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>El nalmefene es un antagonista puro de los opiáceos, con mayor duración que la naloxona, con metabolismo hepático y eliminación renal.</p> <p>El inicio de acción posterior a la administración endovenosa es de 2 minutos, y su efecto antagonista persiste por más de 8 horas. En caso de administración intramuscular o subcutánea existe un</p>	<p>3 NICE <i>Wang DS, 1998</i></p>

	retardo en la absorción, alcanzando niveles plasmáticos a los 5 a 15 minutos. La vida media es de 8 a 11 horas, comparado con 1 a 1.5 horas de la naloxona.	
R	En pacientes con intoxicación por opioides se recomienda de 1 a 2 mg de nalmefene para revertir los efectos narcóticos, con alto margen de seguridad de hasta 24 mg vía endovenosa. (ver algoritmo 1)	D NICE <i>Wang DS, 1998</i>
E	Las reacciones adversas reportadas en el manejo de la intoxicación por opioides son: vómito, diarrea, mareos y temblores. Otros efectos severos de la administración de naloxona son convulsiones y edema pulmonar, especialmente en usuarios habituales de opioides. Las reacciones adversas por nalmefene son similares, incluyendo el edema pulmonar.	3 NICE <i>Wang DS, 1998</i>
E	Las benzodiacepinas tienen la capacidad específica de unirse a los receptores en el canal ion cloruro del ácido gama aminobutírico (GABA) y potencializan la inhibición del neurotransmisor del GABA.	3 NICE <i>Lader M, 2011</i>
E	El mecanismo de acción de la naloxona es bloquear la inhibición de los receptores GABA; sin embargo, su inhibición es débil.	2++ NICE <i>Solhi H, 2010</i>
E	Existen estudios que han intentado demostrar la eficacia de la naloxona, como el descrito por Solhi, el cual realizó un estudio de casos y controles en 116 pacientes con intoxicación por benzodiacepinas (diazepam, clonazepam, alprazolam y lorazepam); la muestra se subdividió en dos grupos de casos, uno correspondía a pacientes que tomaban diazepam, clonazepam o alprazolam, y en el otro grupo, lorazepam. Al grupo de casos se le administró naloxona, dos ampolletas de 0.4 mg IV y se evaluaron las manifestaciones de toxicidad a los 30 min y 1 hora después. En la segunda visita todos los pacientes del grupo control presentaron mejoría notable de las manifestaciones de toxicidad, enfocadas en el estado neurológico, medidas con escala de Glasgow, estadísticamente significativa	2++ NICE <i>Solhi H, 2010</i>

	($p < 0.001$).	
	La naloxona mostró ser eficaz, con dosis de 0.4 mg (dos ampolletas) a los 30 minutos y 1 hora, en el tratamiento específico de la intoxicación aguda por benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, alprazolam y lorazepam). Sin embargo, es recomendable que en futuros ensayos clínicos aleatorizados la muestra de pacientes sea de mayor tamaño.	C NICE <i>Solhi H, 2010</i>
	Para decidir el tratamiento específico de flumazenil en pacientes con intoxicación aguda por benzodiazepinas, se debe reinterrogar el empleo concomitante con otro tipo de fármacos (antidepresivos tricíclicos, uso crónico de benzodiazepinas), existencia de enfermedad adyacente (cardiológica, neurológica y respiratoria) y descartar adicción a drogas de abuso.	Punto de Buena Práctica
	En el Reino Unido se realizó un estudio de cohorte retrospectivo cuyos objetivos fueron: a) identificar la frecuencia del tratamiento de flumazenil en intoxicación aguda por benzodiazepinas y los factores asociados con su uso, y b) identificar la seguridad y eficacia del flumazenil. De 4 504 pacientes con intoxicación aguda por benzodiazepinas únicamente a 80 de ellos se les brindó tratamiento con flumazenil. Se diagnosticó intoxicación grave en 62 casos (29 pacientes con insuficiencia respiratoria y 33 con alteración del estado de conciencia). El tratamiento con flumazenil mejoró la insuficiencia respiratoria y el estado de conciencia en 70% de los pacientes.	2+ NICE <i>Veiraiah A, 2012</i>
	El estudio demostró que el flumazenil es efectivo y asociado a baja frecuencia de efectos adversos en pacientes con intoxicación grave por benzodiazepinas. Sin embargo, el número de pacientes que recibieron manejo fue bajo, por lo que se recomienda tomar en cuenta los factores de riesgo (ingesta previa de anticonvulsivantes, historia de convulsiones, dependencia a benzodiazepinas u otras) que contraindiquen el uso de flumazenil.	C NICE <i>Veiraiah A, 2012</i>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes pediátricos, para evaluar la seguridad del flumazenil e identificación y frecuencia de crisis convulsivas, se incluyeron 89 pacientes menores de 12 años de edad, con intoxicación aguda por benzodiazepinas y alteración del estado de conciencia.</p> <p>Un paciente de 22 meses con intoxicación por lorazepam (2 mg) presentó una crisis epiléptica; se negaba antecedente de convulsiones, y se le administró dosis desconocida de flumazenil; el niño presentó otra convulsión 32 horas después, se descartó que la convulsión estuviera asociada con el flumazenil por el tiempo transcurrido entre la exposición al flumazenil y la convulsión.</p> <p>Las convulsiones no fueron asociadas a flumazenil y no se reportaron muertes.</p>	<p style="text-align: center;">2+ NICE <i>Kreshak AA, 2012</i></p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>De los 83 pacientes, 12 (14.5%) que recibieron tratamiento con flumazenil tenían exposición a fármacos anticonvulsivantes y ninguno desarrolló convulsiones.</p> <p>El flumazenil se ha contraindicado en pacientes con intoxicación aguda por benzodiazepinas, debido al riesgo de convulsiones. Sin embargo, de los 12 pacientes con exposición a fármacos anticonvulsivantes y que fueron tratados con flumazenil, ninguno desarrolló crisis convulsivas.</p> <p>El flumazenil es seguro y eficaz, y al menos en la población pediátrica no existe contraindicación para utilizarlo.</p>	<p style="text-align: center;">C NICE <i>Kreshak AA, 2012</i></p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Las dosis recomendadas de flumazenil son: (ver algoritmo 2)</p> <p>Adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 0.1 a 0.3 mg IV durante 30 segundos • Infusión continua: 0.3 a 0.5 mg/h (intoxicación pura) y ≥ 1 mg/h (intoxicación mixta) • Dosis máxima de 2 a 5 mg (en intoxicación pura la dosis máxima requerida es < 1 mg, a diferencia de intoxicación mixta, que requiere dosis altas, hasta de 2 mg) 	<p style="text-align: center;">D NICE <i>Weinbroumm AA, 1997</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de nueva sedación, administrar flumazenil a dosis inicial efectiva o altas dosis, ya sea en bolo endovenoso, infusión continua o ambas <p>Neonatos y pediátricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 10 a 20 mcg/kg • La re-sedación en población pediátrica se previene administrando la dosis inicial efectiva o una tasa de infusión de 10 a 50 mcg/kg/h ajustado al peso corporal y efectos clínicos 	
	<p>Pacientes adolescentes y adultos con intento suicida, que presentan manifestaciones clínicas de toxicidad, como miosis, depresión respiratoria y neurológica orientan a una intoxicación por benzodiazepinas; sin embargo, el interrogatorio a los familiares no siempre es confiable, y ante la probabilidad de que haya congestión de otro tipo de fármacos y el desconocimiento de antecedentes de exposición a drogas de abuso, se les brinda el tratamiento específico con dosis múltiple de carbón activado.</p> <p>La dosis de carbón activado es de 1 g/kg/dosis diluido en 1 g de manitol 20% (1 g = 5 ml), administrado en intervalos de cada 4 horas hasta completar seis dosis (24 horas).</p> <p>Se recomienda dosis múltiples (dos o más dosis) de carbón activado en pacientes con intoxicación aguda por opiáceos y sin antecedente de ingesta.</p> <p>Se recomienda como máximo dos dosis de carbón activado en pacientes con intoxicación por opiáceos y antecedente de ingesta crónica, para evitar revertir el efecto de la enfermedad.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas en los tres niveles de atención**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión

- Documentos escritos en **idioma inglés y español**
- Documentos publicados los últimos 5 años
- Documentos enfocados en **intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas**

Criterios de exclusión

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés

Estrategia de búsqueda

Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados con el tema **intoxicaciones agudas por opiáceos y benzodiazepinas** en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica, Revisiones Sistemáticas y Revisiones y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizaron los términos **"Analgesics, Opioid"** y **"Benzodiazepines"**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **81** resultados, de los cuales se utilizaron **16** documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Analgesics, Opioid/adverse effects"[MeSH] OR "Analgesics, Opioid/poisoning"[MeSH] OR "Analgesics, Opioid/toxicity"[MeSH] NOT "Analgesics, Opioid/therapeutic use"[All Fields]) OR ("Benzodiazepines/adverse effects"[MeSH] OR "Benzodiazepines/poisoning"[MeSH] OR "Benzodiazepines/toxicity"[MeSH] NOT "Benzodiazepines/therapeutic use"[All Fields]) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Spanish[lang] OR English[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])	81

Algoritmo de búsqueda:

1. Analgesics, Opioid[MeSH]
2. Benzodiazepines[MeSH]
3. #1 OR #2
4. adverse effects[Subheading]
5. poisoning[Subheading]
6. toxicity[Subheading]
7. therapeutic use[Subheading]
8. #4 OR #5 OR #6 NOT #7
9. #3 AND #8
10. Guideline[ptyp]
11. Practice Guideline[ptyp]
12. systematic[sb]
13. Review[ptyp]
14. #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. "2008/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]
16. #14 AND #15
17. "humans"[MeSH Terms]
18. "adult"[MeSH Terms]]A
19. #17 AND #18
20. Spanish[lang]
21. English[lang]]
22. # 20 OR #21
23. #19 AND #22
24. (#1 OR #2) AND (#4 OR #5 OR #6 NOT #7) AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13) AND #15 And (#17 AND #18) AND (# 20 OR #21)

Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en **Biblioteca Virtual para la Salud** en la base de datos LILACS con el término **mj:("Analgésicos Opioides" OR "Benzodiazepinas")**. Se obtuvieron 4 resultados de los cuales NO se utilizó **ningún** documento en la elaboración de la guía.

En la construcción de esta GPC se utilizaron en total 20 documentos, de los cuales 16 se obtuvieron del protocolo de PubMed y 4 de las referencias de los documentos primarios de PubMed.

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

SISTEMA DEL NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE)

NIVELES DE EVIDENCIA NICE	
1++	METAANÁLISIS DE GRAN CALIDAD, REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS O ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON MUY BAJO RIESGO DE SESGOS
1+	METAANÁLISIS DE GRAN CALIDAD, REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS O ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON BAJO RIESGO DE SESGOS
1-	METAANÁLISIS DE GRAN CALIDAD, REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS O ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON ALTO RIESGO DE SESGOS
2++	REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ALTA CALIDAD DE ESTUDIOS DE COHORTE O DE CASOS Y CONTROLES, O ESTUDIOS DE COHORTE O DE CASOS Y CONTROLES DE ALTA CALIDAD, CON MUY BAJO RIESGO DE CONFUSIÓN, SESGOS O AZAR Y UNA ALTA PROBABILIDAD DE QUE LA RELACIÓN SEA CAUSAL
2+	ESTUDIOS DE COHORTE O DE CASOS Y CONTROLES BIEN REALIZADOS, CON BAJO RIESGO DE CONFUSIÓN, SESGOS O AZAR Y UNA MODERADA PROBABILIDAD DE QUE LA RELACIÓN SEA CAUSAL
2-	ESTUDIOS DE COHORTE O DE CASOS Y CONTROLES CON ALTO RIESGO DE SESGO
3	ESTUDIOS NO ANALÍTICOS, COMO INFORME DE CASOS Y SERIES DE CASOS
4	OPINIÓN DE EXPERTOS

GRADOS DE RECOMENDACIÓN NICE	
A	AL MENOS UN METAANÁLISIS, O UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CATEGORIZADOS COMO 1++, QUE SEA DIRECTAMENTE APLICABLE A LA POBLACIÓN DIANA, O UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA O UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO O UN VOLUMEN DE EVIDENCIA CON ESTUDIOS CATEGORIZADOS COMO 1+, QUE SEA DIRECTAMENTE APLICABLE A LA POBLACIÓN DIANA Y DEMUESTRE CONSISTENCIA DE LOS RESULTADOS EVIDENCIA A PARTIR DE LA APRECIACIÓN DEL NICE
B	UN VOLUMEN DE EVIDENCIA QUE INCLUYA ESTUDIOS CALIFICADOS DE 2++, QUE SEAN DIRECTAMENTE APLICABLES A LA POBLACIÓN OBJETO Y QUE DEMUESTREN GLOBALMENTE CONSISTENCIA DE LOS RESULTADOS, O EXTRAPOLACIÓN DE ESTUDIOS CALIFICADOS COMO 1++ O 1+
C	UN VOLUMEN DE EVIDENCIA QUE INCLUYA ESTUDIOS CALIFICADOS DE 2+, QUE SEAN DIRECTAMENTE APLICABLES A LA POBLACIÓN OBJETO Y QUE DEMUESTREN GLOBALMENTE CONSISTENCIA DE LOS RESULTADOS, O EXTRAPOLACIÓN DE ESTUDIOS CALIFICADOS COMO 2++
D	EVIDENCIA NIVEL 3 O 4, O EXTRAPOLACIÓN DE ESTUDIOS CALIFICADOS COMO 2+, O CONSENSO FORMAL
PBP	UN PUNTO DE BUENA PRÁCTICA (PBP) ES UNA RECOMENDACIÓN PARA LA MEJOR PRÁCTICA BASADO EN LA EXPERIENCIA DEL GRUPO QUE ELABORA LA GUÍA
IP	RECOMENDACIÓN A PARTIR DEL MANUAL PARA PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN DEL NICE

SISTEMA DE GRADACIÓN DE LA ASA (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS) PARA LA EVIDENCIA UTILIZADA POR JARZYNA, 2011

CATEGORÍA A: LITERATURA DE SOPORTE. REPORTE DE ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ($P < 0.01$) ENTRE INTERVENCIONES CLÍNICAS PARA DESENLACES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

NIVEL 1. LA LITERATURA CONTIENE MÚLTIPLES ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS, Y LOS HALLAZGOS AGREGADOS ESTÁN SOPORTADOS POR METAANÁLISIS

NIVEL 2. LA LITERATURA CONTIENE MÚLTIPLES ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS, PERO EXISTE UN NÚMERO INSUFICIENTE DE ESTUDIOS PARA LLEVAR A CABO UN METAANÁLISIS PARA EL PROPÓSITO DEL ASESOR

NIVEL 3. LA LITERATURA CONTIENE UN SOLO ESTUDIO CONTROLADO ALEATORIZADO

CATEGORÍA B: LITERATURA DE SOPORTE. INFORMACIÓN PROVENIENTE DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES QUE PERMITE INFERIR EL BENEFICIO O DAÑO RELACIONADO ENTRE LAS INTERVENCIONES CLÍNICAS Y EL DESENLACE CLÍNICO

NIVEL 1. LA LITERATURA CONTIENE COMPARACIONES OBSERVACIONALES (ESTUDIOS DE COHORTE, CASOS Y CONTROLES) DE DOS O MÁS INTERVENCIONES CLÍNICAS O CONDICIONES Y DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS INTERVENCIONES CLÍNICAS PARA UN DESENLACE ESPECÍFICO

NIVEL 2. LA LITERATURA CONTIENE ESTUDIOS OBSERVACIONALES NO COMPARATIVOS CON ESTADÍSTICA ASOCIATIVA (RIESGO RELATIVO, CORRELACIÓN) O DESCRIPTIVA

NIVEL 3. LA LITERATURA CONTIENE REPORTE DE CASOS

CATEGORÍA C: LITERATURA EQUIVOCADA. LA LITERATURA NO PUEDE DETERMINAR SI HAY BENEFICIO O DAÑO RELACIONADO ENTRE LAS INTERVENCIONES Y DESENLACES CLÍNICOS

NIVEL 1. LOS METAANÁLISIS NO ENCUENTRAN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS GRUPOS O CONDICIONES

NIVEL 2. EXISTE UN NÚMERO INSUFICIENTE DE ESTUDIOS PARA LLEVAR A CABO UN METAANÁLISIS, Y A) LOS ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS NO ENCUENTRAN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS GRUPOS O CONDICIONES, O B) ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS REPORTAN HALLAZGOS INCONSISTENTES

NIVEL 3. REPORTE DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON HALLAZGOS INCONSISTENTES O NO PERMITEN INFERIR UN BENEFICIO O DAÑO RELACIONADO

CATEGORÍA D: LITERATURA CON EVIDENCIA INSUFICIENTE. LA AUSENCIA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA EN LA LITERATURA ESTÁ DESCRITA POR LOS SIGUIENTES TÉRMINOS:

SILENCIOSA: ESTUDIOS QUE NO IDENTIFICAN LA RELACIÓN ESPECÍFICA ENTRE LAS INTERVENCIONES Y LOS DESENLACES

INADECUADA: LA LITERATURA DISPONIBLE NO PUEDE SER UTILIZADA PARA EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE LAS INTERVENCIONES CLÍNICAS Y LOS DESENLACES CLÍNICOS. LA LITERATURA TAMPOCO CONOCE LOS CRITERIOS PARA EL CONTENIDO DEFINIDO EN EL ENFOQUE DEL ASESOR O NO PERMITE UNA CLARA INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS DEBIDO A LAS PREOCUPACIONES METODOLÓGICAS (CONFUSIÓN EN EL DISEÑO DE ESTUDIO O IMPLEMENTACIÓN)

OPINIÓN BASADA EN EVIDENCIA: TODA OPINIÓN RELEVANTE BASADA EN EVIDENCIA EN CADA TÓPICO (DATOS DE ESTUDIOS, TESTIMONIO DE FOROS ABIERTOS, COMENTARIOS BASADOS EN LA INTERNET, CARTAS, EDITORIALES) ESTÁN CONSIDERADOS EN EL DESARROLLO DE ESTE CONSULTIVO. QUIZÁ, SÓLO SON REPORTADOS LOS HALLAZGOS OBTENIDOS DE ESTUDIOS FORMALES

CATEGORÍA A. OPINIÓN DE EXPERTOS

CATEGORÍA B. OPINIÓN DE MIEMBROS

CATEGORÍA C. OPINIÓN INFORMAL. TESTIMONIO DE FOROS ABIERTOS, COMENTARIOS BASADOS EN LA

INTERNET, CARTAS Y EDITORIALES SON TODOS EVALUADOS Y DISCUTIDOS INFORMALMENTE DURANTE EL DESARROLLO DE LOS CONSULTIVOS. CUANDO SE GARANTIZA FUERZA ESPECIAL PUEDE AGREGARSE INFORMACIÓN EDUCACIONAL O PRECAVIDA BASADA EN ESTA INFORMACIÓN

SISTEMA DE GRADACIÓN ACCF/AHA (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION AND AMERICAN HEART ASSOCIATION) PARA LAS RECOMENDACIONES UTILIZADO POR JARZYNA, 2011

CLASE I. CONDICIONES PARA LAS CUALES HAY EVIDENCIA O ACUERDO GENERAL EN QUE UN DETERMINADO PROCEDIMIENTO O TRATAMIENTO ES BENEFICIOSO, ÚTIL Y EFICAZ. *BENEFICIO >>>RIESGO*

CLASE II. CONDICIONES PARA LAS CUALES HAY EVIDENCIA CONFLICTIVA O DIVERGENCIA DE OPINIÓN SOBRE LA UTILIDAD/EFICACIA DE UN PROCEDIMIENTO O TRATAMIENTO

CLASE IIa. EL PESO DE LA EVIDENCIA U OPINIÓN ESTÁN EN FAVOR DE LA UTILIDAD O EFICACIA. *BENEFICIO >>RIESGO*

CLASE IIb. LA UTILIDAD O EFICACIA ESTÁ MENOS ESTABLECIDA POR LA EVIDENCIA U OPINIÓN. *BENEFICIO ≥RIESGO*

CLASE III. CONDICIONES PARA LAS CUALES HAY EVIDENCIA O ACUERDO GENERAL DE QUE UN PROCEDIMIENTO O TRATAMIENTO NO ES ÚTIL NI EFECTIVO Y EN ALGUNOS CASOS PUEDE SER PERJUDICIAL. *RIESGO ≥BENEFICIO*

SISTEMA DE GRADACIÓN DE OXFORD UTILIZADO POR CHIKA, 2007

GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	FUENTE
A	1a	REVISIÓN SISTEMÁTICA (CON HOMOGENEIDAD) DE ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA)
	1b	ECA INDIVIDUAL (CON INTERVALOS DE CONFIANZA ESTRECHOS)
	1c	TODOS O NINGUNO (TODOS LOS PACIENTES FALLECIERON ANTES DE QUE EL FÁRMACO ESTÉ DISPONIBLE, PERO ALGUNOS SOBREVIVIERON; O CUANDO ALGUNOS PACIENTES MUEREN ANTES DE QUE LA DROGA ESTÉ DISPONIBLE, PERO ALGUNOS FALLECEN CON EL FÁRMACO)
B	2a	REVISIÓN SISTEMÁTICA (CON HOMOGENEIDAD) DE ESTUDIOS DE COHORTE
	2b	ESTUDIOS DE COHORTE INDIVIDUAL (INCLUYENDO ECA DE BAJA CALIDAD)
	2c	INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS
	3a	REVISIONES SISTEMÁTICAS (CON HOMOGENEIDAD) DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES
C	3b	ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES INDIVIDUAL
	4	SERIE DE CASOS, REPORTE DE CASOS INDIVIDUAL (Y ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES DE POBRE CALIDAD)
D	5	OPINIÓN DE EXPERTOS SIN EVALUACIÓN CRÍTICA EXPLÍCITA O BASADA EN FISIOLOGÍA O INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO
Z	6	ABSTRACTS

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	FUENTE
A	1A	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE NIVEL 1 (ALTA CALIDAD), CON HOMOGENEIDAD; ES DECIR, QUE INCLUYA ESTUDIOS CON RESULTADOS COMPARABLES Y EN LA MISMA DIRECCIÓN Y GPC VALIDADAS
	1B	ESTUDIOS DE COHORTE QUE VALIDEN LA CALIDAD DE UNA PRUEBA ESPECÍFICA, CON BUENOS ESTÁNDARES DE REFERENCIA (INDEPENDIENTES DE LA PRUEBA) O A PARTIR DE ALGORITMOS DE ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO O DE CATEGORIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO
	1C	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CON ESPECIFICIDAD TAN ALTA QUE UN RESULTADO POSITIVO CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO Y CON SENSIBILIDAD TAN ALTA QUE UN RESULTADO NEGATIVO DESCARTA EL DIAGNÓSTICO
B	2A	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE NIVEL 2 (MEDIANA CALIDAD) CON HOMOGENEIDAD; ES DECIR, QUE INCLUYA ESTUDIOS CON RESULTADOS COMPARABLES Y EN LA MISMA DIRECCIÓN
	2B	ESTUDIOS EXPLORATORIOS QUE, A TRAVÉS DE, POR EJEMPLO, UNA REGRESIÓN LOGÍSTICA, DETERMINAN QUÉ FACTORES SON SIGNIFICATIVOS; Y QUE SEAN VALIDADOS CON BUENOS ESTÁNDARES DE REFERENCIA (INDEPENDIENTES DE LA PRUEBA), O A PARTIR DE ALGORITMOS DE ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO O DE CATEGORIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO, O DE VALIDACIÓN DE MUESTRAS SEPARADAS
	3B	COMPARACIÓN CEGADA U OBJETIVA DE UN ESPECTRO, UNA COHORTE DE PACIENTES QUE PODRÍA NORMALMENTE SER EXAMINADA PARA UN DETERMINADO TRASTORNO, PERO EL ESTÁNDAR DE REFERENCIA NO SE APLICA A TODOS LOS PACIENTES DEL ESTUDIO
C	4	LOS ESTÁNDARES DE REFERENCIA NO SON OBJETIVABLES, CEGADOS O INDEPENDIENTES LAS PRUEBAS POSITIVAS Y NEGATIVAS SON VERIFICADAS USANDO ESTÁNDARES DE REFERENCIA DIFERENTES EL ESTUDIO COMPARA PACIENTES CON UN TRASTORNO DETERMINADO CONOCIDO CON PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE OTRA CONDICIÓN
D	5	OPINIÓN DE EXPERTOS SIN VALORACIÓN CRÍTICA EXPLÍCITA, NI BASADA EN FISIOLOGÍA, NI EN INVESTIGACIÓN JUICIOSA, NI EN LOS PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Cuadro 1. Distribución farmacológica y función de los subtipos de los receptores putativos

Subtipo farmacológico	Nombre común	Núm. de genes	Clasificación IUPHAR**	Distribución	Ligandos relevantes con opiáceos exógenos	Función/efecto
μ_1	mu 1		MOP	Cerebro Médula espinal	Agonistas Morfina, dihidromorfina, codeína y oxicodona Antagonistas Naloxona, nalorfina	Analgesia supraespinal
μ_2	mu 2			Cerebro Médula espinal	Agonistas Morfina, dihidromorfina, heroína Antagonistas Naloxona, naloxonazina	Analgesia gastrointestinal, depresión respiratoria
μ_3			MOP	Células inmunes, amígdala, sistema nervioso periférico, células endoteliales	Agonistas Morfina, naloxona, dihidromorfina Antagonistas Naloxona	Incluidos varios efectos no liberados
δ_1		Uno	DOP	Cerebro, sistema nervioso periférico	Agonistas Encefalina, deltorfina Antagonistas Naltrexona	Analgesia, cardioprotección
δ_2			DOP	Cerebro, sistema nervioso periférico	Agonistas Encefalina, deltorfina Antagonistas Naltrexona	Analgesia, cardioprotección, termorregulación
κ_{1a}	Kappa _{1a}	Uno	KOP	Cerebro (núcleo acumbens, neocórtex cerebral)	Agonistas bremazocina Antagonistas Nor-BNI	Analgesia
κ_{1b}	Kappa _{1b}		KOP			
κ_{2a}	Kappa _{2a}		KOP			
κ_{2b}	Kappa _{2b}		KOP			
# κ_3	Kappa ₃		KOP	Cerebro	Agonistas Nalorfina Antagonistas Nor-BNI	Analgesia espinal. Miosis, depresión respiratoria, euforia, náusea, vómito

**IUPHAR (*International Union of Pharmacology*)

Fuente: *Dietis, 2011*

Cuadro 2. Clasificación y características de opiáceos

Tipo opiáceo	Receptores	Derivación	Observaciones
Alvimopan	Ant	Sintético (no analgésico)	Antagonista de acción periférica, revierte constipación
Buprenorfina	P/AA	Semisintético	Sustitución de terapia de opiáceos (6-16 mg/día)
Butorfanol	AA	Semisintético	
Codeína	Ag	Natural	Frecuente combinación con paracetamol, requiere desmetilación de morfina por CYP2D6
Dextrometorfán	NFC	Semisintético (no analgésico)	Antitusivo, vía psicomimética receptor NMDA
Difenoxilato	Ag	Sintético (no analgésico)	Antidiarreico. Su potente metabolito es difenoxin
Fentanil	Ag	Sintético	Acción muy corta (>1 hora)
Heroína	Ag	Semisintético	Diacetilmorfina, uso terapéutico en algunos lugares de EUA
Hidrocodona	Ag	Semisintético	
Hidromorfona	Ag	Semisintético	
Levorfanol	Ag	Semisintético	
Loperamida	Ag	Sintético (no analgésico)	Antidiarreico
Meperidina	Ag	Sintético	Convulsiones causadas por acumulación de metabolitos
Metadona	Ag	Sintético	Acción muy larga (24 horas)
Metilnaltrexona	Ant	Sintético (no analgésico)	Antagonista de acción periférica, revierte constipación
Morfina	Ag	Natural	
Nalbufina	AA	Semisintético	
Nalmefene	Ant	Semisintético (no analgésico)	Antagonista de acción larga (4-6 horas)
Nalorfina	AA	Semisintético	Históricamente usada como antagonista de los opiáceos
Naloxona	Ant	Semisintético (no analgésico)	Antagonista de acción corta (0.5 horas)
Naltrexona	Ant	Semisintético (no analgésico)	Antagonista de acción muy larga (24 horas)
Oxicodona	Ag	Semisintético	
Oximorfona	Ag	Semisintético	
Paregoric	Ag	Natural	Tintura de opio (0.4 mg/ml)
Pentazocina	AA	Semisintético	Receptor de vía psicomimética
Propoxifeno	Ag	Sintético	
Tramadol	Ag	Sintético	Convulsiones probables con dosis terapéuticas

AA, agonista antagonista (agonista κ , antagonista μ); Ag, completamente agonista; (μ_1 , μ_2 , κ); Ant, completamente antagonista (antagonistas μ_1 , μ_2 , κ); NFC, no fácil de clasificar; NMDA, N-metil-D-aspartato; P, agonista parcial (agonista μ_1 , μ_2 , antagonista κ)

Fuente: Dale, 2010

Cuadro 3. Benzodiazepinas

Fármacos con actividad agonista completa en los sitios de las benzodiazepinas	Fármacos no benzodiazepinas o <i>benzodiazepinas-like</i>
Alprazolam	Eszopiclona
Bromazepam	Zaleplon
Clordiazepóxido	Zolpidem
Clorazepato	
Clonazepam	
Diazepam	
Flunitrazepam	
Lorazepam	
Midazolam	
Oxazepam	
Temazepam	
Triazolam	

Fuente: Coben, 2010; Lakhali, 2010; Rossi, 2009

Cuadro 4. Factores de riesgo para depresión respiratoria inducida por opioides

Pacientes que puedan tener uno o más de los siguientes factores pueden ser considerados de alto riesgo:

- Edad >55 años
- Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²)
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño no tratada
- Historia de ronquidos o apneas
- Somnolencia diurna
- Retrognatia
- Circunferencia del cuello >17.5"
- Enfermedad o disfunción pulmonar/cardíaca preexistente (EPOC, ICC)
- Falla orgánica mayor (nivel de albúmina <30 g/l, nitrógeno ureico sanguíneo >30 mg/dl, o ambos)
- Estado funcional dependiente (incapacidad para caminar cuatro cuerdas o dos conjuntos de escaleras, o requieren asistencia para deambulación)
- Tabaquismo (>20 paquetes/año)
- Pacientes con ASA (3-5)
- Incremento en la dosis requerida de opioides
 - Pacientes vírgenes a opioides que requieren de altas dosis de opioides en períodos cortos, por ej., 10 mg IV, o equivalente en la unidad de cuidados posanestésicos (UCPO)
 - Pacientes con tolerancia a los opioides, que reciben una cantidad significativa adicional a la dosis habitual, similar a los pacientes que toman analgésicos opioides antes de la cirugía para dolor persistente y reciben diversos bolos de opioides IV en la UCPO, seguido por altas dosis de analgesia controlada por paciente, IV para el control del dolor agudo posoperatorio
- Primeras 24 horas de terapia con opioides (primeras 24 horas posterior a la cirugía)
- Control del dolor posterior a un período de pobre control
- Cirugía prolongada (>2 horas)
- Incisión torácica u otra incisión extensa que pueda interferir con la adecuada ventilación
- Administración concomitante de agentes sedantes, como benzodiazepinas o antihistamínicos
- Técnicas con un bolo a dosis altas, por ej., inyección única de morfina neuroaxial
- Infusión continua de opioides en pacientes
- Administración de naloxona: pacientes que la han recibido por depresión respiratoria o en riesgo de depresión respiratoria repetitiva

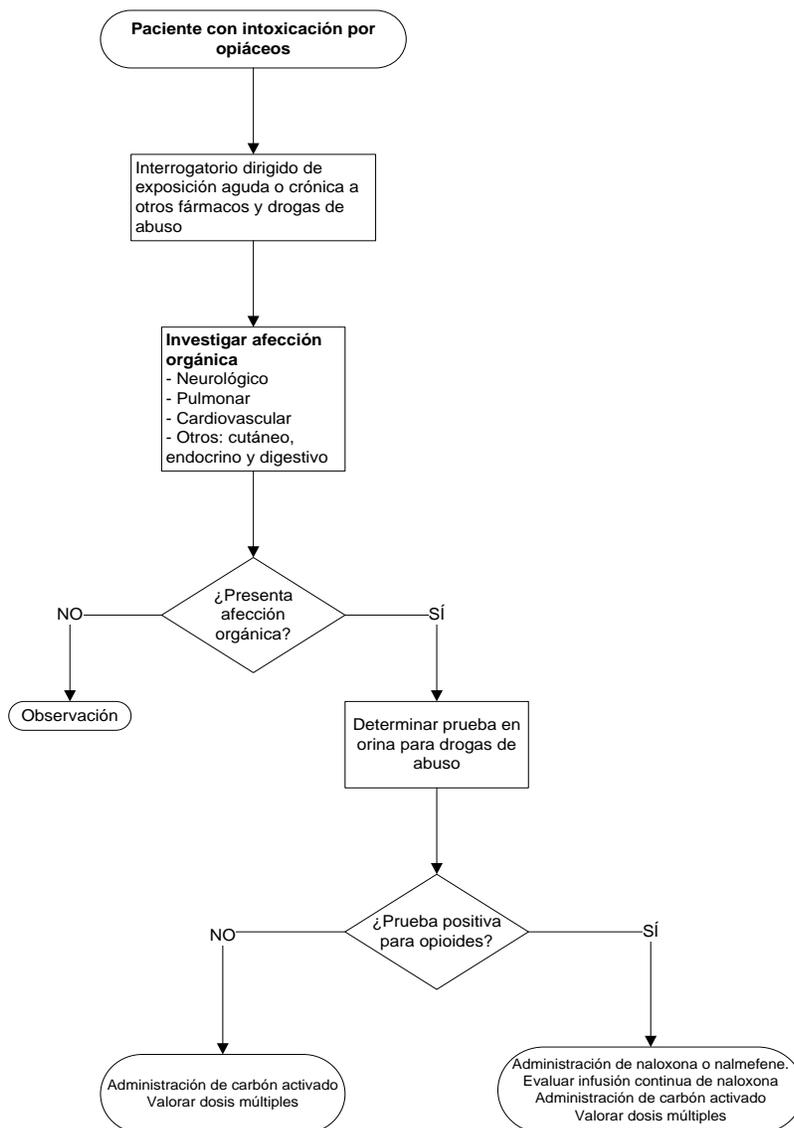
EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), ASA (*American Society of Anesthesiologists*)

Cuadro 5. Vida media de los opioides

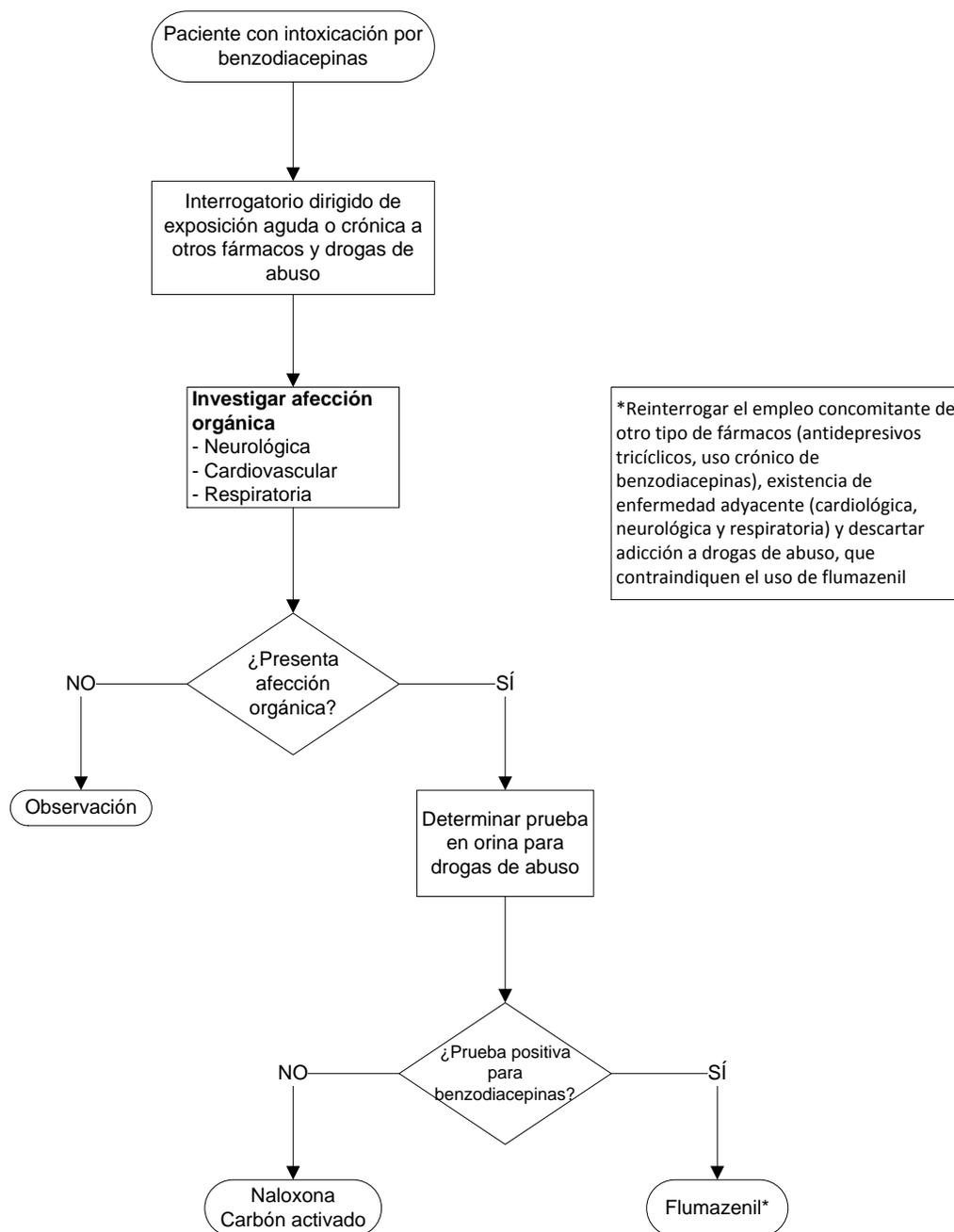
Opioide	Vida media (horas)
Derivados del opio - Codeína - Morfina	2 2-3
Opioides semisintéticos - Heroína - Hidromorfona - Oxycodona - Oximorfona	3 minutos 2-4 1-5 1-3
Opioides sintéticos - Alfaprodina - Butorfanol - Difenoxilato - Fentanil - Meperidina - Metadona - Nalbufina - Pentazocina - Propoxifeno	2 2.5-3.5 14 1-6 2-4 52 5 2-6 3.5-15

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

Algoritmo 1. Abordaje del paciente con intoxicación por opiáceos.



Algoritmo 2. Abordaje del paciente con intoxicación por benzodiazepinas.



5.5 LISTADO DE RECURSOS

NO APLICA

5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS

Medicamentos mencionados indicados en el tratamiento de las intoxicaciones por opiáceos y benzodiacepinas del Cuadro Básico Sectorial:

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.2242.00	Carbón activado	Oral Adultos y Niños 1g/kg de peso corporal/dosis, cada 4 horas por 24 horas Administrarlo concomitantemente con catártico (sulfato de magnesio en polvo, manitol o sorbitol)	Polvo Cada envase contiene: Carbón activado 1 kg Envase con 1 kg (para uso en seres humanos)	Durante 24 horas	Náusea	Simultáneamente con la acetilcisteína e ipecacuana disminuye su efecto adsorbente	Hipersensibilidad al fármaco. Precaución en pacientes inconscientes o semiinconscientes
040.000.4054.00	Flumazenil	Intravenosa Adultos 0.5 a 1 mg, cada 3 minutos Dosis máxima: 5 mg Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio	Cada ampolleta contiene: Flumazenil 0.5 mg Envase con una ampolleta con 5 ml (0.1 mg/ml)	Durante 24 horas	Náusea, vómito, taquicardia y ansiedad	Favorece los efectos de los antidepresivos tricíclicos (convulsiones y arritmias cardíacas)	Hipersensibilidad al fármaco, traumatismo craneoencefálico o estatus epiléptico que reciben tratamiento con benzodiacepinas
010.000.0302.00	Naloxona	Intramuscular, intravenosa o subcutánea Adultos 0.4 a 2 mg cada 3 minutos, hasta obtener el efecto terapéutico. Dosis máxima 10 mg/día Niños 0.1 mg/kg de peso corporal/dosis. Aplicar dosis cada 3 minutos, hasta obtener respuesta clínica	Cada ampolleta contiene: Clorhidrato de naloxona 0.4 mg Envase con 10 ampolletas con 1 ml	Dosis respuesta	Hipertensión arterial sistémica, taquicardia, náusea y vómito Síndrome de abstinencia en adictos a narcóticos	Ninguna de importancia clínica	Hipersensibilidad al fármaco, hipertensión arterial sistémica y edema agudo pulmonar

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR OPIÁCEOS Y BENZODIACEPINAS EN LOS
TRES NIVELES DE ATENCIÓN

	Nalmefene	0.5 mg intravenoso inicial, si es necesaria una segunda dosis, administrar 1 mg 2 a 5 minutos después de la primera dosis Puede ser administrado vía intravenosa, intramuscular o subcutánea	Ampolleta con clorhidrato de nalmefene de 0.1 y 2 mg Caja con 10 ampolletas con 0.1 mg/1 ml Caja con 10 ampolletas con 2 mg/1 ml	Dosis respuesta	Agitación, hipertensión, náusea, vómito, taquicardia, confusión, cefalea, alucinaciones, mioclonias, prurito, retención urinaria	Analgésicos agonistas opioides, incluyendo alfentanil, fentanil y sufentanil	Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula Pacientes con hepatitis o daño hepático conocido
--	------------------	---	--	-----------------	--	--	---

6. GLOSARIO

Benzodiacepina: son fármacos hipnótico-sedantes. Los efectos clínicos se determinan por su habilidad de penetrar la barrera hematoencefálica. Estos fármacos son altamente lipofílicos, lo cual facilita su penetración.

Intoxicación: manifestaciones clínicas y bioquímicas de toxicidad de una sustancia dañina.

Opiáceo: se emplea para definir a aquellas sustancias alcaloides naturales derivadas del *Papaver somniferum*; por ejemplo: morfina, codeína, tebaína y noscapina, 6-mono-acetilmorfina.

Opioide: se refiere a una amplia gama de agentes farmacológicos o drogas, naturales o sintéticas, con acción similar a la morfina o acciones mediadas a través de la unión a los receptores opioides; por ejemplo: heroína, fentanil, metadona, meperidina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Overdose Deaths Involving Prescription Opioids Among Medicaid Enrollees---Washington, 2004-2007*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(42):1171-5.
2. Chika PA, Edman AR, Manoguerra AS, Christianson G, Booze LL, Nelson LS, et al. *Dextromethorphan poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clin Toxicol 2007;45:662-77.
3. Coben JH, Davis SM, Furbee PM, Sikora RD, Tillotson RD, Bossarte RM. *Hospitalizations for Poisoning by Prescription Opioids, Sedatives and Tranquilizers*. Am J Prev Med 2010;38(5):517-24.
4. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. *European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review*. Palliat Med 2010;25(5):494-503.
5. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. *Opioid receptor subtypes: fact or artifact?* BJA 2011;107(1):8-18.
6. Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero CH, Willens JS, Nisbet A, Oakes L, et al. *American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid Induced Sedation and Respiratory Depression*. Pain Manag Nurs 2011;12(3):118-45.
7. Kreshak AA, Tomaszewski ChA, Clark RF, Cantrell FL. *Flumazenil Administration in Poisoned Pediatric Patients*. Pediatr Emerg Care 2012;28(5):1-3.
8. Lader M. *Benzodiazepines revisited-will we ever learn?* Addiction 2011;106:2086-109.
9. Lakhali K, Pallancher S, Mathieu-Daude JC, Harry P, Capdevila X. *Protracted deep coma after bromazepam poisoning*. Int J Clin Pharma Therap 2010;48(1):79-83.
10. Majumder MMA, Basher A, Faiz MA, Kuch U, Pogoda W, Kauert GF, et al. *Criminal poisoning of commuters in Bangladesh: Prospective and retrospective study*. Forensic Sci Int 2008;180:10-6.
11. Manchikanti L, Malla Y, Wargo BW, Fellows B. *Comparative Evaluation of the accuracy of Benzodiazepine Testing in Chronic Pain Patients Utilizing Immunoassay with Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) of Urine Drug Testing*. Pain Physician 2011;4:259-70.
12. Menecier P, Texier MA, Las R, Ploton L. *Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique? À propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères*. L'Encéphale 2010;38:25-30.
13. Mikel CH, Pesce AJ, Rosenthal M, West C. *Therapeutic monitoring of benzodiazepines in the management of pain: Current limitations of point of care immunoassays suggest testing by mass spectrometry to assure accuracy and improve patient safety*. Clin Chim Acta 2012;413:1190-202.
14. Ribeiro SC, Kennedy SE, Smith YR, Stohler CHS, Zubieta JK. *Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and mu-opioid receptors*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005 Dec;29(8):1264-80. Epub 2005 Oct 26.
15. Rossi R, De Giordio F, Benucci G, Oliva A, Fucci N. *Acute intoxication by triazolam and promazine: a case report*. Med Sci Law 2009;49(1):65-8.

16. Solhi H, Mostafazadeh B, Vishteh HRK, Ghezavati AR, Shooshtarizadeh A. *Benefit effect of naloxone in benzodiazepines intoxication: Findings of a preliminary study*. Hum Exp Toxicol 2010;30(7):535-40.
17. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. *Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation 2012;122(18):829-61.
18. 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;29:565-9.
19. Wang DS, Sternbach G, Varon J. *Nalmefene: a long-acting opioid antagonist. Clinical applications in emergency medicine*. J Emerg Med 1998;16(3): 471-5.
20. Weinbroumm AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V. *A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose*. Drug Safe 1997;17(3):181-96.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Hospital Juárez de México (Secretaría de Salud Federal)**, al **Hospital Médica Sur**, al **Hospital Civil Nuevo Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (ODE)** y a la **Secretaría de Salud del Gobierno del DF**, las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en **Medicina Basada en la Evidencia** y temas afines, coordinados por el **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Hospital General de Zona No. 83, IMSS, Morelia**, y **Hospital Juárez de México** su valiosa colaboración en el proceso de **validación** de esta guía.

9. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud / CENETEC

M. en A. María Luisa González Rétiz	<i>Directora General</i>
Dr. David Leonardo Hernández Santillán	<i>Director de Integración de GPC</i>
Dra. Selene Martínez Aldana	<i>Subdirectora de GPC</i>
Dra. Violeta Estrada Espino	<i>Departamento de validación y normatividad de GPC</i>
Dr. Jesús Ojino Sosa García	<i>Coordinador de guías de medicina interna</i>
Dr. Luis Agüero y Reyes	<i>Coordinador de guías de medicina interna</i>
Dr. Cristóbal León Oviedo	<i>Coordinador de guías de medicina interna</i>
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	<i>Coordinadora de guías de gineco-obstetricia</i>
Dr. Arturo Ramírez Rivera	<i>Coordinador de guías de pediatría</i>
Dr. Eric Romero Arredondo	<i>Coordinador de guías de cirugía</i>
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	<i>Coordinador de guías de cirugía</i>
Dr. Christian Farelli González	<i>Coordinador de guías de cirugía</i>
Lic. Enrique Juárez Sánchez	<i>Investigación documental</i>
Dra. Magda Luz Atrian Salazar	<i>Revisión editorial</i>
Dr. Pedro Nieves Hernández	<i>Subdirector para la gestión de GPC</i>
Lic. Juan Ulises San Miguel Medina	<i>Departamento de coordinación de centros de desarrollo de GPC</i>
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	<i>Departamento de apoyo científico para GPC</i>
Dra. Gilda Morales Peña	<i>Coordinación de avances sectoriales</i>

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial

Secretaría de Salud
Dra. Mercedes Juan
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. José Antonio González Anaya
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Lic. Sebastian Lerdo de Tejada Covarrubias
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austin
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Leobardo Ruiz Pérez

Directorio del centro desarrollador

Hospital Juárez de México
Dr. Martín Antonio Manrique
Director General

Dr. José Manuel Conde Mercado
Director Médico

Dr. Miguel Ángel Torres Vargas
Director Administrativo

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Investigación

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe Titular de la Unidad de Enseñanza

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. Luis Rubén Durán Fontes	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Dr. Gabriel Jaime O'Shea Cuevas	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Dr. Leobardo Carlos Ruiz Pérez	Titular
Secretario del Consejo de Salubridad General	General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Contraalmirante SSN, M.C. Pediatra Rafael Ortega Sánchez	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	Dr. Javier Dávila Torres	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Dr. Rodolfo Rojas Rubí	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Dr. José Ignacio Santos Preciado	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	Dra. Laura Elena Gloria Hernández	Titular
Directora General de Evaluación del Desempeño	Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	M. en A. María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud		del Presidente del CNGPC
Secretario de Salud y Bienestar Social y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Colima	Dr. Agustín Lara Esqueda	Titular 2013-2014
Secretario de Salud y Director General de los Servicios Estatales de Salud en Quintana Roo	Dr. Juan Lorenzo Ortegón Pacheco	Titular 2013-2014
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Sinaloa	Dr. Ernesto Echeverría Aispuro	Titular 2013-2014
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Dr. Enrique Ruelas Barajas	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Dr. Alejandro Reyes Fuentes	Titular
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Dr. Eduardo González Pier	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	M. en C. Víctor Manuel García Acosta	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.	Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de la Atención a la Salud	Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría	M. en C. Mercedes Macías Parra	Invitada
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud en el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico