

# Intossicazione da benzodiazepine

*Dott.ssa **Marina Lo Nigro**, Specializzanda Università di Firenze  
Dott.ssa **Francesca Grisolia**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer*



Le benzodiazepine (BZD) sono sostanze sedativo-ipnotiche presenti sul mercato dagli anni '60. Le varie molecole della famiglia, caratterizzate da strutture chimiche diversificate, condividono però l'azione principale sul recettore GABA-A: si legano al recettore modificandone la conformazione e aumentando la sua affinità per il GABA e potenziandone così l'effetto. Le BZD sono comunemente divise in 3 gruppi in base alla loro durata d'azione:

- Breve (emivita <12h): triazolam, oxazepam e midazolam
- Intermedia (emivita tra 12h e 24h): lorazepam e temazepam
- Lunga (emivita >24h, accumulo nei tessuti in seguito a dosi ripetute): diazepam e clordiazepossido

**Tra questi, il midazolam è l'unico che causa accumulo di metaboliti dopo dose ripetute.** Le BZD sono altamente lipofili e presentano un metabolismo principalmente epatico, mediato in particolare dagli enzimi CYP2C19 e CYP3A4. Pertanto è importante ricordare che altri farmaci, metabolizzati dagli stessi enzimi o che ne riducono l'efficacia, possono prolungare l'effetto clinico delle BZD. Alcuni esempi sono i macrolidi, gli inibitori di proteasi dell'HIV, il diltiazem e il succo di melograno. BZD come oxazepam, temazepam e lorazepam sono coniugate con una molecola idrosolubile e quindi escrete dai reni e non sono pertanto suscettibili a modificazioni del metabolismo epatico.

## CLINICA

Le BDZ assunte per via orale, non combinate con altre sostanze, raramente causano tossicità. La classica presentazione di un paziente con intossicazione da BZD isolata è caratterizzata da depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) con parametri vitali nella norma, il cosiddetto "coma with normal vitals". Altre manifestazioni comuni sono: eloquio disarticolato, agitazione psicomotoria, atassia e stato confusionale.

La compromissione della funzionalità respiratoria è rara a meno che non sia associata con l'ingestione di etanolo, di oppioidi o nel caso di somministrazione contestuale di altri farmaci, ad esempio per la sedazione procedurale. La dose necessaria per produrre depressione respiratoria è difficile da quantificare in quanto dipende da molti fattori tra cui la tolleranza, il peso, l'età, la genetica e la presenza di altre sostanze.

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nei casi di ingestione accidentale, non sempre l'anamnesi è fortemente indicativa di intossicazione da BZD, bisogna pertanto escludere le altre cause di alterazione dello stato di coscienza, specialmente quelle che possono essere letali se non affrontate prontamente (ad es. ipoglicemia severa e intossicazione da CO).

## DIAGNOSTICA

Le strisce reattive urinarie attualmente in commercio permettono una determinazione solo qualitativa della presenza di BZD pertanto se il quantitativo di BZD nelle urine è inferiore al cut-off delle strisce può risultare falsamente negativo. Per una misurazione quantitativa è necessario chiedere alla tossicologia forense. **[L'efavirenz (inibitore di trascrittasi inversa) può essere responsabile per falsi positivi ai test urinari].** Il test rileva solo assunzione recente (da tre ore a 2 settimane) e non è correlato con l'intensità dei sintomi. La ricerca di BDZ nel siero ematico è sconsigliata nel setting di emergenza in quanto è scarsamente correlata con i sintomi e non aiuta nella gestione del paziente.

La gestione clinica del paziente con sospetta intossicazione da BDZ dovrebbe includere anche:

- Stick glicemico
- Livelli ematici di acetaminofene e salicilato (nel sospetto di una coingestione)
- ECG (nel sospetto di coingestione di altri farmaci che interferiscono con il sistema di conduzione)
- Test di gravidanza (adolescenti)
- Da valutare l'alcolemia (nel sospetto di coingestione).

## APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE

Nel sospetto di avvelenamento o intossicazione l'approccio al paziente inizia sempre dalla valutazione ABC (come da *figura 1*), provvedendo alla somministrazione di ossigeno se necessario o all'intubazione endotracheale nel caso di depressione respiratoria severa. È inoltre importante stabilire rapidamente un accesso venoso periferico. Nel sospetto di intossicazione severa, la capnografia può essere uno strumento valido per il monitoraggio di un paziente a rischio di ipoventilazione severa.

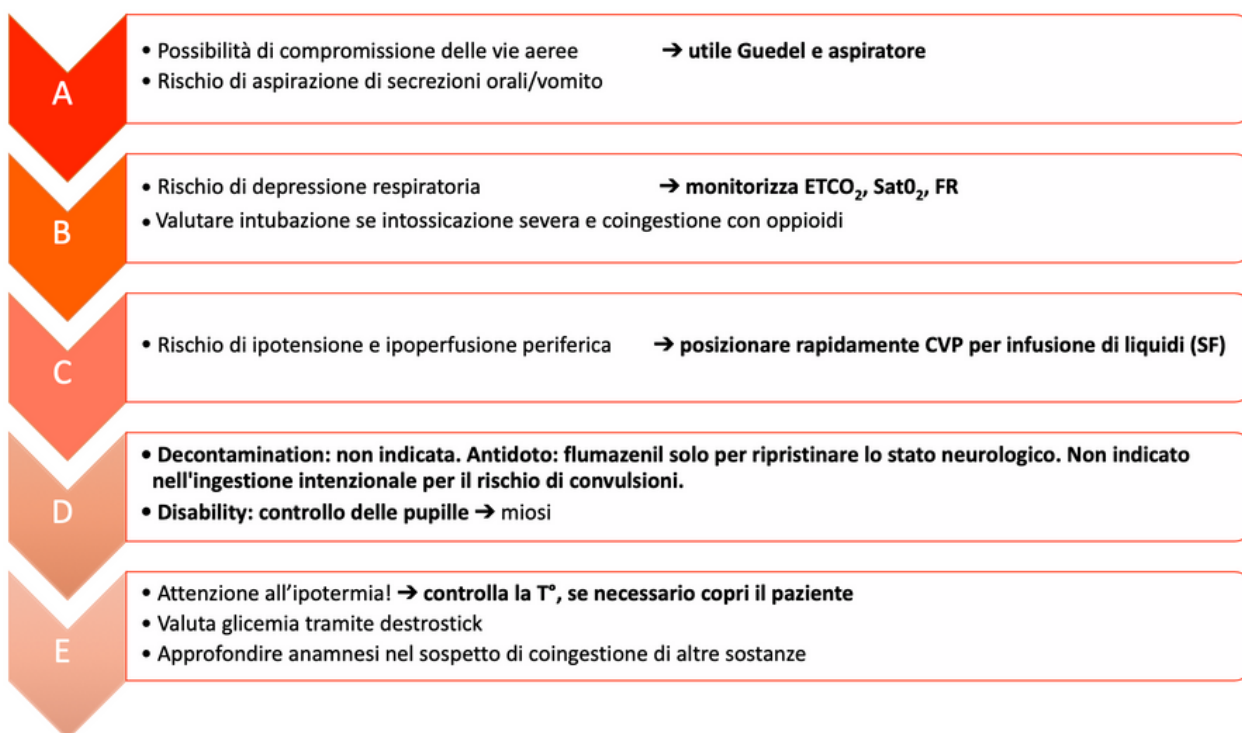


Figura 1: valutazione clinica secondo ABCDE in caso di intossicazione da BZD

## DECONTAMINAZIONE

La decontaminazione gastrointestinale tramite carbone attivo non è indicata nel caso di assunzione isolata di BDZ in quanto non migliora il quadro clinico e aumenta il rischio di aspirazione. Anche l'emodialisi è sconsigliata in quanto non garantisce una più rapida clearance del farmaco.

## ANTIDOTI

Il **FLUMAZENIL** è un antagonista competitivo del recettore delle BZD utilizzato per invertire la sedazione durante l'anestesia generale. L'uso in un setting di emergenza è controverso per due motivi:

- Nei pazienti assuefatti può indurre la comparsa di convulsioni
- Il flumazenil non favorisce la ripresa del respiro spontaneo ma piuttosto interviene sulle alterazioni dello stato neurologico.

Pertanto nella popolazione pediatrica, che è più suscettibile alla depressione respiratoria e meno incline a sviluppare tolleranza, il flumazenil può essere utilizzato per restaurare lo stato di coscienza se ritenuto necessario dal medico incaricato. A oggi non esistono indicazioni chiare del suo beneficio nel trattamento dell'intossicazione da BZD.

Per il ripristino delle funzioni del SNC, le dosi consigliate di flumazenil sono: bolo 0,01 mg/kg (max 0,2 mg) da somministrare in 1-2 minuti che può essere ripetibile fino a 4 volte, non superando la dose massima complessiva di 1mg. La molecola agisce in circa 1-massimo 2 minuti e viene eliminata in massimo un'ora e mezza. La maggior parte dei pazienti può essere dimessa dopo un periodo di osservazione di 4-6 ore, previa risoluzione della sintomatologia.

## INGESTIONE VOLONTARIA

La gestione del paziente con intossicazione da ingestione volontaria di BZD si distingue dall'ingestione accidentale solo nel caso in cui le benzodiazepine siano state ingerite insieme ad altre sostanze (più comunemente alcol o oppioidi). Infatti, mentre con l'ingestione isolata la depressione respiratoria è rara, nel caso della coingestione con alcol o oppioidi il quadro respiratorio potrebbe essere compromesso e richiedere interventi più aggressivi.

Per quanto riguarda la decontaminazione, non è indicata neanche nei pazienti con ingestione volontaria, eccetto nel caso in cui le BZD siano state assunte insieme ad altre sostanze potenzialmente letali e passibili di trattamento con carbone attivo. Fondamentale assicurarsi che le vie aeree siano protette.

## BIBLIOGRAFIA

- Kaufmann CN et al. *Emergency department visits involving benzodiazepines and non-benzodiazepine receptor agonists*. Am J Emerg Med. 2017 Oct; 35(10):1414-1419.
- [www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal](http://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal).
- Diaper AM et al. *Pharmacological strategies for detoxification*. Br J Clin Pharmacol 2014 Feb;77(2):302-14.
- Shalansky SJ et al. *Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression*. Clin Pharm 1993 Jul;12(7):483-7.
- [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Benzodiazepine\\_poisoning](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Benzodiazepine_poisoning).
- *Nelson Essential of pediatrics*, 8th edition. Chapter 126.

**Revisionata da Dott.ssa Patrizia Botarelli, referente di Tossicologia Pediatrica Pronto Soccorso AOU Meyer - aprile 2021**

**QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO**