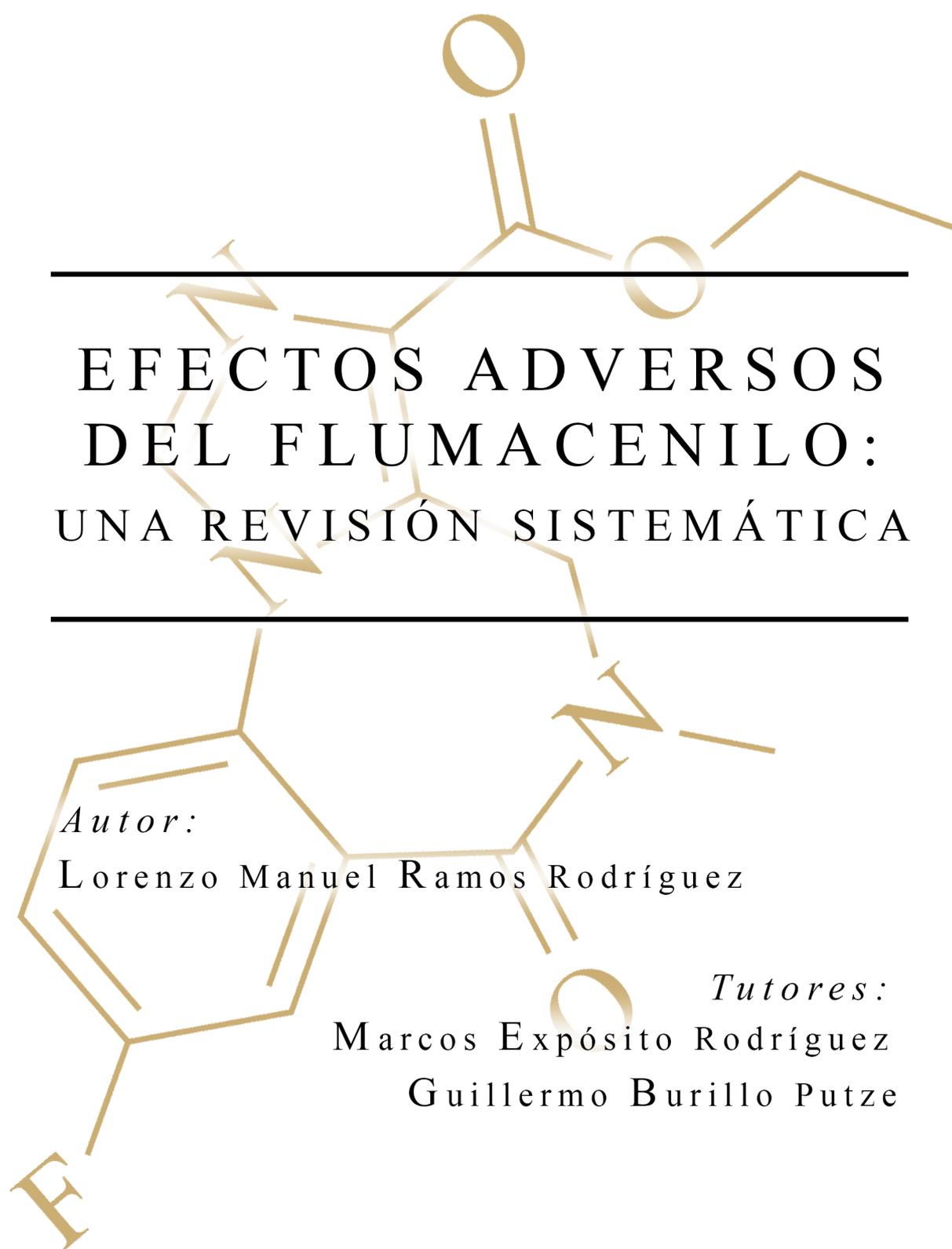


TRABAJO DE FIN DE GRADO



EFECTOS ADVERSOS
DEL FLUMACENILO:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Autor:

Lorenzo Manuel Ramos Rodríguez

Tutores:

Marcos Expósito Rodríguez

Guillermo Burillo Putze

San Cristóbal de La Laguna, Julio de 2021

Efectos adversos del Flumacenilo: Una revisión sistemática

Autor: Lorenzo Manuel Ramos Rodríguez.

Tutores: Marcos Expósito Rodríguez, Guillermo Burillo Putze.

Resumen.

Introducción.

El flumacenilo es un antagonista competitivo de los receptores GABA_A empleado tanto en los servicios de urgencias y emergencias como en las áreas de anestesia y cuidados intensivos para la reversión de la sedación inducida por benzodiazepinas. Es por ello que este uso se ha extendido utilizándose en la intoxicación por benzodiazepinas o fármacos análogos. No obstante, el flumacenilo no puede considerarse un fármaco inocuo debido a sus efectos adversos. Entre ellos se incluyen: cefaleas, temblores, mareos y vómitos; y de mayor gravedad, convulsiones, arritmias, re-sedación, aspiración y muerte.

Objetivo.

Conocer la evidencia científica disponible en la literatura sobre los diferentes efectos adversos del flumacenilo con el propósito de buscar la seguridad en la práctica clínica, e identificar los diferentes efectos adversos secundarios a su administración.

Metodología.

Para este trabajo se ha realizado una revisión sistemática mediante el método PRISMA, utilizando una estrategia de búsqueda predefinida en bases de datos y bibliotecas virtuales para la búsqueda de artículos, y una selección mediante criterios preestablecidos con su correspondiente diagrama de flujo para la inclusión de los artículos en la revisión.

Resultados.

Se encontraron un total de 8.169 artículos en la búsqueda. Tras consideración de los criterios establecidos, 7 artículos fueron seleccionados e incluidos en la revisión. Se identificaron 28 efectos adversos diferentes, con un total de 340 efectos adversos registrados. Los efectos adversos más frecuentemente descritos incluyen agitación, náuseas, vómitos, y trastornos de ansiedad. Efectos adversos de gravedad como convulsiones y muerte también fueron documentados.

Discusión.

No existe en la actualidad un consenso de la comunidad médica sobre la indicación del flumacénilo en el tratamiento del paciente comatoso de etiología desconocida. Por una parte, unos autores consideran que el riesgo supera al beneficio y por ello no debe utilizarse. Por otra parte, otros autores mantienen que debe emplearse en circunstancias concretas, individualizando cada caso, y siempre considerando los antecedentes clínicos del paciente.

Conclusión.

El flumacénilo no es un fármaco exento de riesgos pero puede emplearse en la práctica clínica de rutina para el diagnóstico diferencial y tratamiento de la intoxicación por benzodiazepinas de forma segura, si se consideran criterios de indicación, dosis recomendada, y contraindicaciones de su uso.

Palabras clave.

Revisión sistemática, flumacénilo, efectos adversos, efectos secundarios, antídoto, relación riesgo-beneficio, intoxicación por benzodiazepinas.

Abstract.

Introduction.

Flumazenil is a competitive GABA_A receptor antagonist used both emergency and emergency departments as well as in anesthesia and intensive care areas for the reversal of benzodiazepine-induced sedation. For this reason, this use has become widespread, being used in poisoning by benzodiazepines or similar drugs. However, flumazenil cannot be considered a safe drug due to its adverse effects. These include: headaches, tremors, dizziness, and vomiting; and of greater severity, seizures, arrhythmias, re-sedation, aspiration and death.

Objective.

To know the scientific evidence available in the literature about the different adverse effects of flumazenil in order to seek safety in clinical practice, and to identify the different adverse effects secondary to its administration.

Methodology.

For this work, a systematic review has been carried out using the PRISMA method, using a predefined search strategy in databases and virtual libraries to search for articles, and a selection using pre-established criteria with its corresponding flow diagram for the inclusion of the articles in the review.

Results.

A total of 8.169 articles were found in the search. After considering the established criteria, 7 articles were selected and included in the review. 28 different adverse effects were identified, with a total of 340 reported adverse effects. The most frequently reported adverse effects include agitation, nausea, vomiting, and anxiety disorders. Serious adverse effects such as seizures and death have also been documented.

Discussion.

At present, there is no consensus in the medical community on the indication of flumazenil in the treatment of comatose patients of unknown etiology. On the one hand, some authors consider that the risk outweighs the benefit and therefore should not be used. On the other hand, other authors maintain that it should be used in specific circumstances, individualizing each case, and always considering the patient's clinical history.

Conclusion.

Flumazenil is not a risk-free drug, but it can be used in routine clinical practice for the differential diagnosis and treatment of benzodiazepine intoxication safely if indication criteria, recommended dose, and contraindications for its use are considered.

Keywords.

Systematic review, flumazenil, adverse effects, side effects, antidote, risk-benefit relation, benzodiazepine poisoning.

Índice.

Introducción.	6
Objetivos.	9
<i>Generales.</i>	9
<i>Específicos.</i>	9
Metodología.	10
<i>Diseño, fuentes de búsqueda y descriptores.</i>	10
<i>Selección de los artículos.</i>	10
Resultados.	13
<i>Búsqueda de literatura.</i>	13
<i>Resultados. Efectos adversos documentados.</i>	14
Discusión.	18
Limitaciones del trabajo.	21
Conclusiones.	22
Competencias aprendidas.	23
Bibliografía.	24

Introducción.

Las benzodiazepinas se encuentran entre los fármacos psicotropos más frecuentemente prescritos a nivel mundial por sus características sedantes, hipnóticas, y anti-convulsivantes, y esto sumado a su gran accesibilidad las ha situado entre los agentes causales de intoxicación más comunes, solo superados en uso por el alcohol étílico, y que con frecuencia participan en intoxicaciones mixtas junto a otros fármacos como antidepresivos o drogas de abuso. Estas intoxicaciones generalmente comprenden una intención autolítica-suicida pero rara vez producen un compromiso vital grave en el paciente [1].

El entendimiento de la estructura del receptor pentamérico GABA_A y de las combinaciones de las subunidades que lo componen permite explicar sus efectos clínicos: el principal receptor, compuesto de α_1 , media la sedación y relajación muscular; aquellos con subunidades α_2 o α_3 median el efecto ansiolítico y anti-convulsivante; por último, el receptor extrasináptico con subunidad α_5 media la amnesia [2]. La intoxicación por benzodiazepinas es una situación clínica frecuente en los servicios de urgencias y emergencias, y los síntomas derivados de ella pueden prolongarse varios días debido a la prolongada vida media de algunos de éstos fármacos [3] tal como se recoge en la *tabla 1*.

Benzodiazepina	Nombre comercial	Clasificación según vida media	Vida media (h)
Diazepam	Valium®	Larga	> 40 horas
Flunitrazepam	Rohipnol®	Larga	
Clonazepam	Rivotril®	Intermedia	20 - 40 horas
Clorazepato	Tranxilium®, Dorken®	Intermedia	
Lormetazepam	Noctamid®, Loramet®	Intermedia	
Loprazolam	Somnovit®	Intermedia	
Alprazolam	Trankimazin®	Corta	5 - 20 horas
Bromazepam	Lexatin®	Corta	
Lorazepam	Orfidal®, Idalprem®	Corta	
Triazolam	Halcion®	Ultracorta	< 5 horas
Midazolam	Dormicum®	Ultracorta	
Ketazolam	Sedotime®, Marcen®	Ultracorta	

Tabla 1. Vida media de benzodiazepinas más frecuentes en la práctica clínica [1].

Fuente: Osés I et al. Intoxicaciones medicamentosas (I): Psicofármacos y antiarrítmicos. Anales Sis San Navarra 2003; 26: 49-63.

El flumaceniilo, desarrollado en 1981 e introducido en 1987 por la empresa suiza Hoffmann-La Roche, es una imidazo-benzodiazepina que actúa como antagonista competitivo de los receptores GABA_A [2]. El fármaco antagoniza competitivamente los efectos de un amplio rango de benzodiazepinas dada su alta afinidad de unión a la superficie extracelular del receptor GABA_A, entre sus subunidades α y γ_2 , en muy estrecha proximidad al punto de unión de las benzodiazepinas, actuando como modulador alostérico con antagonismo selectivo para la subunidad α_1 y agonismo parcial para las subunidades α_2 , α_3 y α_5 [2].

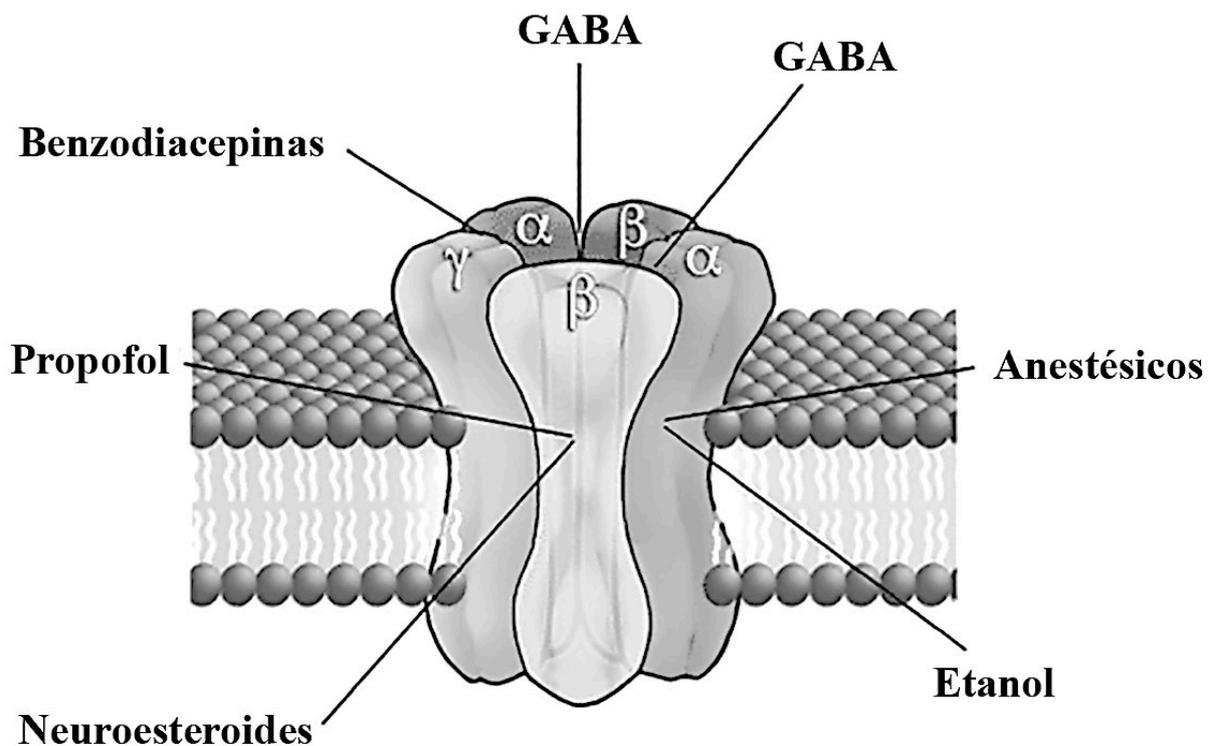


Figura 1. Subunidades y ligandos del receptor GABA_A [4].

Fuente: Lovinger DM. Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. Alcohol Res Health. 2008; 31(3): 196-214.

Gracias a su alta especificidad y rápido inicio de actuación, el flumaceniilo cuenta con una utilidad tanto diagnóstica como terapéutica en la práctica clínica. Su empleo se encuentra indicado en la intoxicación por benzodiazepinas de pacientes que presentan un grado de coma inferior a 12 puntos según la escala de Glasgow (debido a que no solo antagoniza los efectos secundarios a las benzodiazepinas sino que además previene la aparición de depresión respiratoria), en la reversión de la sedación o anestesia de procedimientos en los que se han administrado benzodiazepinas previamente, y en el diagnóstico diferencial de pacientes en coma de origen desconocido y posible etiología tóxica [2, 3, 5].

La dosis de flumacénilo recomendada es de 0,2 mg (dosis pediátrica 0,01 mg/kg) administrada por vía intravenosa durante 15 segundos, pudiendo administrarse una dosis adicional de 0,1 mg (dosis pediátrica 0,01 mg/kg) si en 60 segundos (45 segundos en el paciente pediátrico) no se ha obtenido el grado de consciencia necesario, y con posibilidad de repetir la administración a intervalos de 60 segundos hasta una dosis máxima de 1,0 mg (dosis pediátrica 0,05 mg/kg) [6].

Inicialmente fue considerado un fármaco seguro, pero a lo largo de los años se han documentado efectos adversos entre los que se incluyen náuseas, parestesias, convulsiones, arritmias, y muerte [3, 5, 7, 8, 9]. Aun así, actualmente no se ha logrado dilucidar si la aparición de eventos adversos está relacionada directamente a la administración del flumacénilo, o indirectamente a la rápida resolución del cuadro provocado por las benzodiazepinas [3]. El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia científica disponible sobre los diferentes efectos adversos que presenta el flumacénilo.

Objetivos.

Generales.

Conocer la evidencia científica disponible en la literatura sobre los diferentes efectos adversos del flumacenilo con el propósito de buscar la seguridad en la práctica clínica.

Específicos.

Identificar los diferentes efectos adversos secundarios a la administración de flumacenilo.

Metodología.

Diseño, fuentes de búsqueda y descriptores.

Para la realización de esta revisión, se empleó el método PRISMA (*figura 2*) para la realización de una búsqueda de la literatura científica.

Para ello se utilizó una estrategia de búsqueda predefinida en las siguientes bases de datos, bibliotecas virtuales, y motores de búsqueda: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Cochrane*, *SciELO*, *Dialnet*, y *Google Académico*. Del mismo modo, se emplearon combinaciones de los términos “*flumacenilo*”, “*efectos adversos*”, “*efectos secundarios*”, “*antídoto*”, “*riesgo-beneficio*”, e “*intoxicación por benzodiazepinas*”, recogidos en la *tabla 2*.

Además, se realizaron búsquedas retrógradas revisando las referencias incluidas en los artículos encontrados y no identificadas en la búsqueda inicial. La estrategia de búsqueda utilizada se refleja en la *tabla 3*.

Selección de los artículos.

Se definieron los siguientes requerimientos que debían cumplir los artículos disponibles en la literatura para ser considerados a incluirse en la revisión:

Criterios de inclusión:

- Artículos originales publicados entre los años 2010 y 2020.
- Artículos con idioma de publicación español o inglés.

Criterios de exclusión:

- Artículos no referentes a efectos adversos en la administración de flumacenilo o a su frecuencia de aparición en la práctica clínica.
- Cartas al director, editoriales, comentarios.

Natural	DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)	MeSH (Medical Subject Headings)
Flumacenilo	Flumacenilo	Flumazenil
Efectos adversos / secundarios	Efectos adversos Efectos secundarios	Adverse effects Adverse events Side effects
Intoxicación por benzodiazepinas	Benzodiazepinas Intoxicación benzodiazepinas	Benzodiazepines Benzodiazepine overdose Benzodiazepine poisoning
Antídoto	Antídoto	Antidote
Relación riesgo-beneficio	Riesgo Beneficio	Risk Benefit

Tabla 2. Descriptores.

Buscadores y bases de datos	Descriptores y booleanos	Límites
PubMed	<i>Flumazenil AND adverse effects</i>	Publicado en últimos 10 años (2010-2020) Idioma español o inglés Texto completo disponible
ScienceDirect	<i>Flumazenil AND adverse events</i>	
	<i>Flumazenil AND side effects</i>	
Cochrane	<i>Flumazenil AND benzodiazepines AND adverse effects</i>	
SciELO	<i>Flumazenil AND benzodiazepine overdose</i>	
	<i>Flumazenil AND benzodiazepine poisoning</i>	
Google Académico	<i>Flumazenil AND antidote AND risk</i>	
	<i>Flumazenil AND risk AND benefit</i>	
Dialnet	<i>Flumacenilo AND efectos adversos</i>	
	<i>Flumacenilo AND efectos secundarios</i>	
	<i>Flumacenilo AND benzodiazepinas AND efectos adversos</i>	
	<i>Flumacenilo AND intoxicación benzodiazepinas</i>	
	<i>Flumacenilo AND antídoto AND riesgo</i>	
	<i>Flumacenilo AND riesgo AND beneficio</i>	

Tabla 3. Estrategia de búsqueda.

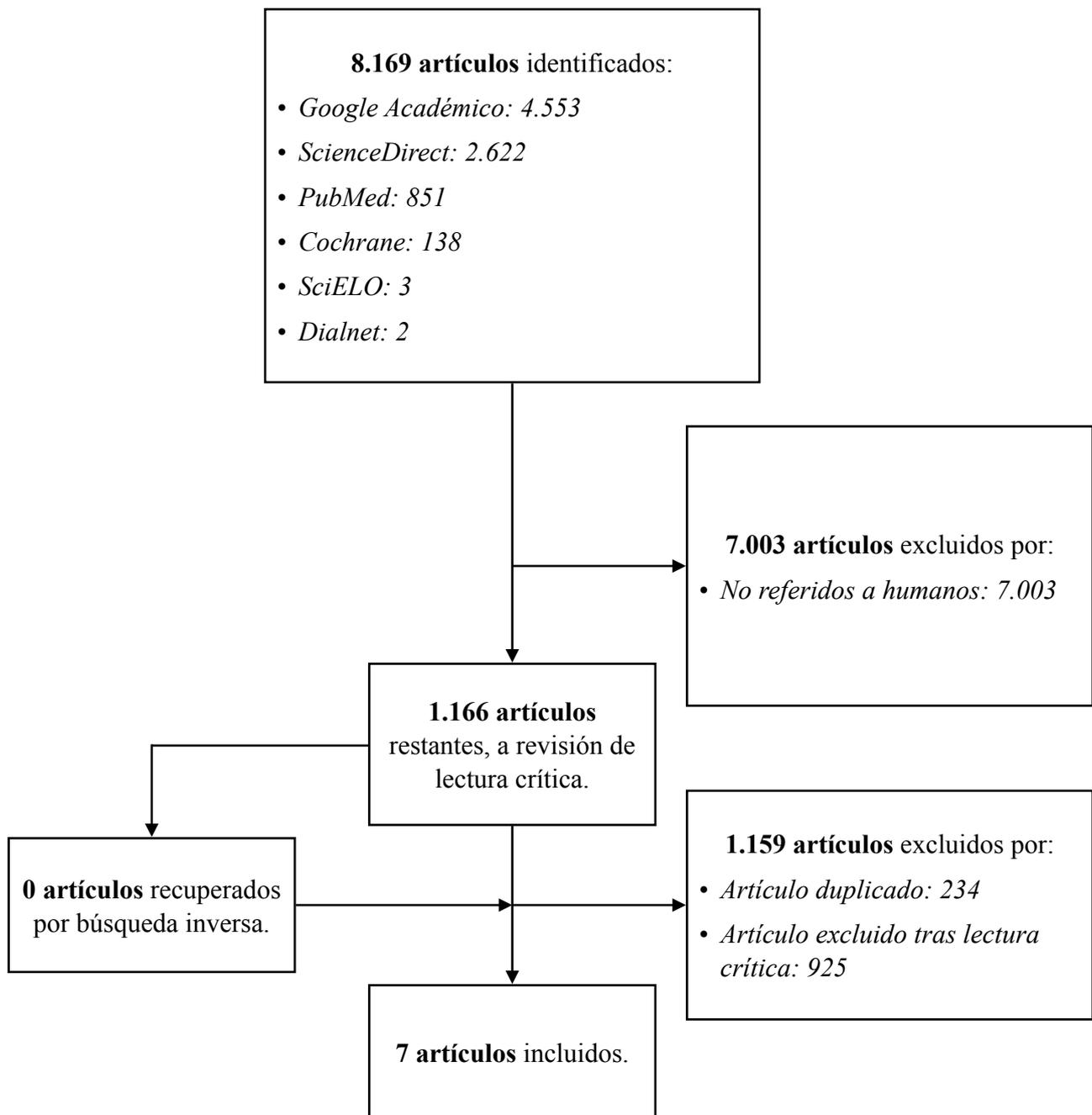


Figura 2. Diagrama de flujo.

Resultados.

Búsqueda de literatura.

Se encontraron un total de 8.169 artículos mediante las herramientas disponibles en buscadores para delimitar las fechas e idiomas de publicación. A continuación se realizó la lectura del título y resumen de los 8.169 artículos, excluyendo un total de 7.003 artículos con título o resumen no referentes al flumazenilo o a sus efectos secundarios en humanos. Posteriormente se revisaron los 1.166 artículos restantes, eliminando un total de 1.159 referencias que ya se habían añadido y considerado o que no presentaban información significativa para la revisión como datos empíricos de efectos adversos. Las referencias encontradas por búsqueda inversa no se incluyeron por exceder el rango de tiempo establecido en los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 7 artículos para la revisión sistemática (*tabla 4*).

Título	Año	Diseño	Principales resultados	Autoría
Double-blind placebo-controlled evaluation of the PROMETA™ protocol for methamphetamine dependence.	2011	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado. Tamaño muestral n = 111.	Convulsiones, dolor, insomnio, mareos, vómitos.	Ling W et al. <i>National Institutes of Health, Addiction 2012; 107(2): 361–369.</i>
Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication.	2015	Metaanálisis. Número de artículos = 13.	Agitación, ansiedad, arritmias, convulsiones, dolor de cabeza, náuseas.	Penninga EI et al. <i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2016; 118: 37–44.</i>
Flumazenil, naloxone and the ‘coma cocktail’.	2015	Guía de práctica clínica. Número de artículos = 8*.	Ansiedad, convulsiones, vómitos.	Sivilotti MLA. <i>Br J Clin Pharmacol 2016;81(3): 428-436.</i>
Flumazenil for the Treatment of Refractory Hypersomnolence: Clinical Experience with 153 Patients.	2016	Estudio observacional. Tamaño muestral n = 153.	Disfunción cognitiva, dolor de cabeza, insomnio, náuseas, parestesias.	Trotti LM et al. <i>J Clin Sleep Med 2016;12(10):1389–1394.</i>
Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy.	2017	Metaanálisis. Número de artículos = 14.	Muerte.	Goh ET et al. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD002798.</i>
Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users.	2018	Metaanálisis. Número de artículos = 38.	Ataques de pánico.	Baandrup L et al. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD011481.</i>
Antagonizing the Errors of History: Bedside Experience with Flumazenil.	2020	Estudio observacional. Tamaño muestral n = 5063, 1026.	Alteraciones del comportamiento, ansiedad, babeo.	Rasimas JJ et al. <i>Toxicology Communications 2020; 4:1, 25-39.</i>

Tabla 4. Listado de artículos seleccionados para la revisión sistemática.

*(Artículos incluidos con datos de frecuencia de aparición de efectos adversos).

Resultados. Efectos adversos documentados.

En la literatura revisada se identificaron un total de 340 casos agrupados en 28 categorías de efectos adversos diferentes (*Tabla 5*), donde la agitación-agresividad (54), las náuseas y vómitos (53), y la ansiedad (48) fueron los trastornos más frecuentemente documentados.

En el metaanálisis de 2015 realizado por *Penninga EI et al.*, se incluyeron 13 ensayos clínicos doble ciego aleatorizados con un total de 994 pacientes, de los que 720 pacientes (72,4%) presentaban intoxicación por benzodiazepinas. Se notificaron un total de 138 efectos adversos en los 498 pacientes en el grupo del flumaceniilo en comparación a los 47 eventos adversos registrados en los 492 pacientes en el grupo placebo. Entre los efectos adversos leves más notificados en el grupo experimental se encuentran agitación/agresividad (33), náusea/vómitos (26), ansiedad/depresión (19), sudoración/escalofríos (9), dolor de cabeza (5), reacción local en el lugar de la inyección (4), y temblores/contracciones musculares (2). Además, 12 pacientes del grupo experimental presentaron efectos adversos graves entre los que se incluyen arritmia supraventricular (4), convulsiones (3), taquicardia (3), extrasístoles ventriculares (1) y caída súbita de la presión arterial sistólica de 60 mmHg (1) [3].

En el estudio publicado en 2020 por *Rasimas JJ et al.*, se revisó la historia clínica de 5063 pacientes tratados por el servicio de toxicología de PinnacleHealth entre los años 2003 y 2009, y posteriormente se recogieron los datos de un total de 1026 pacientes atendidos por el mismo servicio entre los años 2009 y 2010. En ambas etapas del estudio, un total de 519 y 212 pacientes respectivamente recibieron flumaceniilo como parte de su tratamiento. Mientras que en la primera etapa del estudio no se identificaron efectos adversos atribuibles al flumaceniilo, en la segunda etapa se observaron 12 efectos adversos en total: ansiedad y/o malestar emocional (7), babeo excesivo (3), y alteraciones de la conducta (2). Los dos informes de alteración de la conducta se identificaron en un mismo paciente con antecedente de trastorno disociativo, que en dos ocasiones despertó del coma tras administrársele flumaceniilo en un estado mental alterado y exhibiendo una conducta sexual con actividad auto-estimuladora durante algo menos de un minuto [7].

En el ensayo clínico publicado en 2012 por *Ling W et al.* para la evaluación del programa PROMETA, empleado para el tratamiento de la adicción a metanfetaminas, se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 108 días de duración donde se asignó a los pacientes en dos grupos: un grupo experimental de 56 pacientes que recibía medicación activa con flumaceniilo en dosis de 2 mg los días 1, 2, 3, 22, y 23 junto a gabapentina e hidroxazina, y un grupo de 55

pacientes que recibía un placebo de sólo hidroxazina. Definiendo la incidencia como la notificación de un síntoma en cualquier momento durante el ensayo, 62 pacientes de ambos grupos experimentaron síntomas y se registraron un total de 157 efectos adversos: 75 pertenecientes al grupo experimental y 82 al grupo placebo, lo que supone una diferencia no significativa. Además, de los 4 efectos adversos graves que se observaron durante el estudio, 3 se consideraron no relacionados al flumacénilo. Adicionalmente, el efecto adverso restante tuvo lugar un participante del grupo experimental que no informó un antecedente de convulsiones y al que se interrumpió el tratamiento tras experimentar una convulsión tónico-clónica generalizada después de la primera infusión. Los efectos adversos más frecuentemente observados en el grupo experimental fueron dolor de cabeza (19), insomnio (8), dolor de espalda (7), entumecimiento/hormigueo (5), sinusitis/alergia (3), resfriado/fiebre/tos (3), depresión (2), náusea/vómitos (2), dolor de extremidades (2), dolor generalizado (2), ataques de pánico (2), aturdimiento (1), ansiedad (1), y odontalgia (1). No obstante, ningún efecto adverso se consideró relacionado definitivamente con el flumacénilo y solo se ha considerado una probable relación [8].

Trotti LM et al. publicaron en 2016 un estudio observacional retrospectivo con un muestra de 153 pacientes que recibió flumacénilo entre 2013 y 2015 como tratamiento para la hipersomnolencia. El mareo fue el efecto adverso informado con más frecuencia (20), seguido por la ansiedad (10) y las alteraciones del estado de ánimo (9). En menor frecuencia se registraron dolor de cabeza (10), insomnio (6), disfunción cognitiva (6), parestesias (4), aumento de apetito/peso (4), náuseas (4), sequedad de boca (2), debilidad (2), dolor abdominal (2), y espasmos musculares (2) [10].

El metaanálisis publicado por *Goh ET et al.* en 2017 para evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales del empleo de flumacénilo para el tratamiento de la cirrosis y la encefalopatía hepática solo fue capaz de realizar análisis de los efectos adversos graves documentados. Del total de 867 pacientes incluidos en los 14 artículos analizados en el metaanálisis, se registraron un total de 67 muertes: 31 muertes en el grupo experimental y 36 muertes en el grupo placebo. En el ensayo clínico aleatorio con mayor tamaño muestral incluido se especifica que las causas de muerte fueron shock séptico (20), shock hipovolémico (8), y acidosis láctica (2), pero no se proporciona información sobre el número de muertes o el porcentaje por causa en cada uno de los dos grupos [11]. Algunos autores mencionan adicionalmente efectos adversos leves como irritabilidad, náuseas, y vómitos, pero no se indica su frecuencia de aparición. Ninguno de los participantes incluidos en los estudios del metaanálisis experimentó convulsiones [12].

En el artículo publicado por *Sivilotti MLA* en 2015 donde se recogen diferentes estudios que relacionados con el empleo de flumacénilo para el tratamiento de la intoxicación por benzodiazepinas, los efectos adversos más frecuentemente descritos fueron las convulsiones (19) y la agitación (19). En menor frecuencia se describieron vómitos (1), taquicardia (1), y caída de la presión arterial sistólica (1). En uno de los artículos, 5 pacientes de un total de 35 experimentaron convulsiones, 2 de ellos en múltiples ocasiones, pero sólo 4 de los 35 pacientes podían ser clasificados como pacientes de bajo riesgo, siendo los 31 pacientes restantes de alto riesgo. Además, los 5 pacientes que experimentaron convulsiones, poseían junto al uso crónico de benzodiazepinas otro factor de riesgo [13]. Los 14 pacientes restantes en los que se documentaron convulsiones pertenecían a un grupo de 1067 pacientes registrados en un conjunto de datos de dos centros de intoxicaciones de California y Reino Unido, lo que añadido a la baja incidencia que supone esta cifra se suma que ninguno de los 7 pacientes con antecedente de convulsiones sufrieron alguna, y sólo 8 de los 336 pacientes que tenían antecedentes de sobredosis de fármacos convulsivantes experimentaron alguna convulsión. Ninguno de los 83 pacientes con edad inferior a los 12 años sufrió convulsiones [2, 14, 15, 16].

Por último, en el metaanálisis publicado por *Baandrup L et al.* en el que se incluyeron 38 artículos con el objetivo de evaluar los riesgos y beneficios de las intervenciones farmacológicas destinadas a la interrupción del uso de benzodiazepinas, se documentaron ataques de pánico graves en los 30 segundos posteriores a la administración del flumacénilo en 4 participantes que obligaron a interrumpir el estudio, siendo el ataque de pánico el único efecto adverso en relación al flumacénilo documentado en el metaanálisis [9].

Efecto adverso	<i>Penninga EI, 2015</i>	<i>Rasimas, 2020</i>	<i>Ling W, 2011</i>	<i>Trotti LM, 2016</i>	<i>Goh ET, 2017</i>	<i>Sivilotti MLA, 2015</i>	<i>Baandrup L, 2018</i>	Total
Agitación/agresividad/ alteraciones conductuales	33	2				19*		54
Náusea/vómitos/mareos	26		2	24		1*		53
Ansiedad/depresión/ trastornos del estado de ánimo	19	7	3	19				48
Dolor de cabeza	5		19	10				34
Muerte					34			34
Convulsiones	3					19**		22
Insomnio			8	6				14
Arritmia	4					0**		4
Entumecimiento/ hormigueo/parestesias			5	4				9
Sudoración/escalofríos	9							9
Dolor de espalda			7					7
Obnubilación/ Disfunción cognitiva			1	6				7
Ataques de pánico			2				4	6
Aumento de apetito/ peso				4				4
Reacción local en el lugar de la inyección	4							4
Taquicardia	3					1*		4
Temblores/espasmos musculares	2			2				4
Resfriado/fiebre/tos			3					3
Sialorrea		3						3
Sinusitis/alergia			3					3
Caída súbita de la presión arterial sistólica	1					1		2
Dolor de extremidades			2					2
Dolor generalizado			2					2
Sequedad oral				2				2
Debilidad				2				2
Dolor abdominal				2				2
Extrasístoles ventriculares	1							1
Odontalgia			1					1
								340

Tabla 5. Efectos adversos documentados en los artículos seleccionados.

**(Datos obtenidos mediante búsqueda retrógrada de la referencia).*

*** (Eliminados datos ya incluidos en otro artículo seleccionado).*

Discusión.

Como tratamiento de primera línea para el paciente comatoso de causa desconocida, en los servicios de urgencias y emergencias de Estados Unidos se creó el que se denominó como “coma cocktail”: una combinación de fármacos donde se incluyeron inicialmente 4 sustancias: tiamina, glucosa, naloxona, y oxígeno; y a la que posteriormente se sumaron otras sustancias: hidroxibalamina, fisostigmina, bicarbonato, atropina, y finalmente, el flumacénilo [17]. No obstante, pese a llevar más de 25 años disponible como antídoto para la intoxicación de benzodiazepinas, actualmente sigue sin existir un consenso sobre la utilización del flumacénilo como parte del “coma cocktail” [7, 18, 19].

Lewis R. Goldfrank, autor del manual más extensamente utilizado de toxicología clínica, *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, ni siquiera incluyó en este manual el flumazénilo dentro de la lista de antídotos más habituales [20]. La intoxicación por benzodiazepinas produce sedación, pero la aparición de depresión respiratoria es muy infrecuente. Además, entre las pocas muertes que produce, son por broncoaspiración, lo que podría evitarse de protegerse correctamente la vía aérea. Frente a esta baja tasa de letalidad, el síndrome de privación de benzodiazepinas que puede producir el flumacénilo puede desencadenar convulsiones y arritmias que expongan al paciente a un riesgo de muerte. Por este motivo, *Goldfrank* sugiere que el riesgo supera al beneficio, y por tanto el flumacénilo no debe emplearse como tratamiento de la intoxicación por benzodiazepinas [19].

En otro estudio observacional desarrollado en Francia con un total de 478 intoxicados por benzodiazepinas de los que 241 pacientes sufrían de una intoxicación mixta, el empleo de flumacénilo no estaba indicado en 460 de ellos (96%). Aun así se administró a un total de 29 pacientes (7%), 11 de ellos sin indicación (39%), y solo se registró 1 complicación en uno de ellos (9%). Sin embargo, los resultados demostraron que no hubo diferencias significativas respecto a tasa de complicaciones, procedimientos complejos, estancia hospitalaria, y alta, en comparación con los pacientes en los que no se había empleado el flumacénilo. Por este motivo sus autores sugieren que el uso de flumacénilo en urgencias no muestra beneficios en pacientes adultos, y que además frecuentemente se pasan por alto las contraindicaciones de su uso y esto expone a los pacientes a un riesgo sustancial de sufrir complicaciones [21].

Según *Rasimas JJ et al.*, este miedo derivado del largo listado de efectos adversos, especialmente aquellos de gravedad que pueden aparecer tras su administración, ha llevado a

reducir la frecuencia de utilización del flumacénilo en la práctica clínica, pero la mayor proporción de estos efectos adversos de gravedad documentados se encuentran en relación con la co-ingesta de cantidades tóxicas de antidepresivos tricíclicos así como con la administración de dosis únicas de flumacénilo muy superiores a su indicación. En el metaanálisis que recoge los casos de convulsiones que se notificaron durante los primeros años tras la aprobación del flumacénilo, se revela que se administraron a los pacientes dosis de 1 mg o superiores en la mayor parte de los casos en los que se desencadenaron las convulsiones [22]. Del mismo modo, en el metaanálisis de 2015 realizado por *Penninga EI et al.*, se observó una cantidad significativamente superior de efectos adversos en aquellos pacientes remitidos a urgencias con alteración de la conciencia por sobredosis de benzodiazepinas a los que se había administrado flumacénilo en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, las dosis especificadas en los regímenes de administración de varios de los artículos superan las indicaciones habituales del flumacénilo [3]. Además de la sobredosificación, es posible que exista un sesgo a favor de la notificación excesiva de efectos adversos fundado en la metodología de informe de casos, que extravía información relevante que debería considerarse sobre la historia y presentación clínica, y descuida el examen y evaluación directa de los pacientes [7].

Por otra parte, este trabajo identificó entre los efectos adversos más frecuentes la agitación, la ansiedad, y la depresión; así como las parestesias y los ataques de pánico en menor frecuencia. Estos efectos adversos anteriormente descritos se corresponden con el cuadro clínico del síndrome por privación de benzodiazepinas [23, 24, 25, 26], por lo que es posible que su aparición sea debida a la rápida reversión de los efectos de las benzodiazepinas que produce el flumacénilo. Del mismo modo, debido a que el flumacénilo tiene una vida media muy inferior a la mayoría de benzodiazepinas, la resedación ha supuesto otra de las preocupaciones principales de su empleo, especialmente cuando el flumacénilo se utiliza para acelerar el alta de pacientes bajo el efecto terapéutico de las benzodiazepinas [2]. No obstante, este efecto adverso no ha sido documentado en la literatura revisada.

Ante la documentación de solo 12 reacciones adversas menores y ninguna de gravedad como convulsiones o arritmias en su estudio, *Rasimas JJ et al.* afirman que el flumacénilo puede emplearse con frecuencia y de forma segura como herramienta diagnóstica en pacientes que presentan sedación y coma de etiología desconocida. Incluso en el contexto de la co-ingesta de otros fármacos como antidepresivos tricíclicos y en pacientes con diversas comorbilidades médicas, el flumacénilo produce pocos efectos secundarios si se dosifica de forma correcta [7].

Para garantizar al máximo su seguridad, se debe realizar una evaluación clínica de los signos vitales, del estado de conciencia, y de la actividad neuromuscular, seguida además cuando esté indicado de la administración de flumacénilo y de una reevaluación neuroconductual. De esta forma, la aparición de efectos adversos de gravedad como convulsiones y alteraciones cardiológicas es muy infrecuente [7]. Dado que se ha documentado su relación con el aumento del riesgo de convulsiones, deben considerarse como contraindicaciones para empleo del flumacénilo: antecedente de convulsiones, administración crónica de benzodiazepinas, sobredosis de fármaco convulsivante (especialmente antidepresivos heterocíclicos), traumatismo craneoencefálico, e intervalo QRS superior a 100 ms [2, 19, 27, 28].

Sivilotti MLA afirma en su artículo que ni el flumazenil ni un antídoto farmacológicamente ideal pueden sustituir el manejo básico de la vía aérea ni los actuales principios de reanimación y cuidados de apoyo [2]. *Rasimas JJ et al.* del servicio de toxicología de PinnacleHealth recomiendan prescribir flumacénilo 0,5 mg IV, repitiendo la administración cada 1-2 horas si fuera necesario, cuando el paciente presenta confusión, incapacidad para participar en su cuidado, sedación con una puntuación en la escala SAS de Riker < 3, y/o superar el umbral de riesgo en la medición de la saturación de oxígeno o del dióxido de carbono exhalado [6]. Además, los niños que presentan sedación profunda secundaria a la ingesta accidental de benzodiazepinas pueden ser considerados también una población indicada de recibir el flumacénilo como antídoto dado lo infrecuente que es en ellos que presenten las anteriores contraindicaciones o que desarrollen convulsiones [13, 19, 29, 30].

Limitaciones del trabajo.

Entre las limitaciones halladas durante el desarrollo de este trabajo, se encuentran:

- La exclusión de artículos publicados fuera del rango de tiempo (últimos 10 años), que contenían la mayor cantidad de eventos adversos registrados en la literatura. Esta decisión se debe a la rápida evolución de la medicina y a su constante transformación, que obligan a utilizar los artículos más novedosos y avanzados para mantener la información actualizada.
- La restricción del acceso a otros idiomas (sólo español o inglés), que no ha permitido considerar otros artículos de interés, siendo el coreano el idioma no incluido más encontrado durante la búsqueda de artículos.
- Por último, no se encuentra entre la práctica habitual de los profesionales la publicación de errores (eventos adversos en nuestro trabajo), lo que dificulta poder con exactitud la frecuencia de aparición de los efectos adversos relacionados al fármaco.

Conclusiones.

En base a la evidencia disponible hallada en este trabajo:

- El flumacénilo no es un fármaco exento de riesgos y sus efectos adversos más frecuentemente documentados incluyen agitación, náuseas, vómitos, y trastornos de ansiedad, así como otros efectos adversos de gravedad como convulsiones y muerte.
- Es posible que estos informes sean debidos a la administración de dosis de flumacénilo superiores a su indicación o a que no se hayan considerado de forma pertinente los antecedentes clínicos y otros datos de interés sobre el paciente.
- Entre los antecedentes que contraindican su empleo deben encontrarse convulsiones, benzodiazepinas y fármacos convulsivantes, traumatismos craneoencefálicos, y alteraciones cardiológicas.
- Si se conocen estos criterios, el flumacénilo es un fármaco seguro tanto para el diagnóstico diferencial del coma de origen desconocido y posible causa tóxica como para la reversión de la sedación inducida por benzodiazepinas.

Competencias aprendidas.

El desarrollo de esta revisión sistemática ha conllevado el aprendizaje de:

- La correcta realización de una búsqueda científica de la literatura disponible, así como del manejo de la información en bases de datos, actividades indispensables para el médico contemporáneo en un período como el actual caracterizado por la evolución exponencial de una tecnología que actualmente ha facilitado el intercambio de conocimientos y ha aproximado a los investigadores de todo el globo para que colaboren entre sí en una cada día más rica y extensa comunidad científica.
- Del mismo modo, para la elaboración de este proyecto de fin de grado ha sido necesaria la instrucción en una precisa lectura crítica, síntesis de información, y redacción en lenguaje científico, cualidades necesarias para poder desarrollar una investigación que cuente con rigor y veracidad, así como para facilitar el flujo de información entre investigadores.
- Por último, el desarrollo de esta actividad ha facilitado ampliar mis conocimientos de la especialidad de toxicología sobre la intoxicación por benzodiazepinas y el correcto empleo del flumazenilo en la práctica clínica tanto para la reversión de la sedación como para el diagnóstico diferencial del coma de etiología tóxica.

Bibliografía.

1. Osés I, Burillo-Putze G, Munné P, Nogué S, Pinillos MA. Intoxicaciones medicamentosas (I): Psicofármacos y antiarrítmicos. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26: 49-63.
2. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the ‘coma cocktail’. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 428-36.
3. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication – A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016; 118: 37-44.
4. Lovinger DM. Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. *Alcohol Res Health*. 2008; 31: 196-214.
5. Melo OL, Nogué S, Trullás JC, Aguiló S, Maciel A. Convulsiones secundarias a la administración de flumazenilo en un caso de sobredosis de benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos. *Rev. Toxicol.* 2004; 21: 38-40.
6. Ficha técnica flumazenil [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado 15 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69020/69020_ft.pdf
7. Rasimas JJ, Kivovich V, Sachdeva KK, Donovan JW. Antagonizing the errors of history: bedside experience with flumazenil. *Toxicology Communications* 2020; 4: 25-39.
8. Ling W, Shoptaw S, Hillhouse M, Bholat MA, Charuvastra C, Heinzerling K, et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of the PROMETA™ protocol for methamphetamine dependence. *National Institutes of Health, Addiction* 2012; 107: 361-9.
9. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3: CD011481.
10. Trotti LM, Saini P, Koola C, LaBarbera V, Bliwise DL, Rye DB. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 1389-94.

11. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Marziali M, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study. *European Journal of Emergency Medicine* 1998; 5: 213-8.
12. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Gluud LL. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD002798.
13. Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 730-5.
14. Kreshak AA, Tomaszewski CA, Clark RF, Cantrell FL. Flumazenil administration in poisoned pediatric patients. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 448-50.
15. Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med* 2012; 43: 677-82.
16. 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.
17. Putze GB, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. CONCEPTOS 2019 - Flumazenilo antidoto. ¿Valoramos siempre sus contraindicaciones? [Internet]. 2020 [citado 15 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=vFK61k9fKs8>
18. Dart RC, Goldfrank LR, Chyka PA, Lotzer D, Woolf AD, McNally J, et al. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. *Ann Emerg Med.* 2000; 36: 126-32.
19. Goldfrank LR. Flumazenil: A Pharmacologic Antidote with Limited Medical Toxicology Utility, or ... An Antidote in Search of an Overdose. *Academic Emergency Medicine* 1997; 4: 935-6.
20. Goldfrank LR, Flomenbaum N. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill, 2006.
21. Mathieu-Nolf M, Babé MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39: 15-20.
22. Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther.* 1992; 14: 292-305.

23. Lader M. Anxiety or depression during withdrawal of hypnotic treatments. *J Psychosom Res.* 1994; 38: 113-23.
24. Olajide D, Lader M. Depression following withdrawal from long-term benzodiazepine use: a report of four cases. *Psychol Med.* 1984; 14: 937-40.
25. Lader M, Morton SV. A pilot study of the effects of flumazenil on symptoms persisting after benzodiazepine withdrawal. *Journal of Psychopharmacology* 1992; 6: 357-63.
26. Keshavan MS, Moodley P, Eales M, Joyce E, Yeragani VK. Delusional depression following benzodiazepine withdrawal. *Can J Psychiatry* 1988; 33: 626-7.
27. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 386-94.
28. Hojer J, Baehrendtz S, Matell G, Gustafsson LL. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study. *BMJ (Clinical research ed.)* 1990; 301: 1308-11.
29. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. *JAMA* 1995; 274: 562-9.
30. Dahaba AA, Bornemann H, Rehak PH, Wang G, Wu XM, Metzler H. Effect of flumazenil on bispectral index monitoring in unpremedicated patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 1036-40.