

# Avance online de artículo en prensa

## Flumazenilo en urgencias: cuatro décadas de un antídoto con luces y sombras

### Flumazenil in Emergency Care: Four Decades of an Antidote With Benefits and Limitations

Santiago Nogué-Xarau<sup>1,2</sup>, Montserrat Amigó-Tadin<sup>3</sup>, Núria Pi-Sala<sup>1,4</sup>, Milagros García-Peláez<sup>1,5</sup>, M. Àngels Gispert-Ametller<sup>1,6</sup>, Eurne Fernández de Gamarra-Martínez<sup>1,7</sup>

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Grupo de Antídotos de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. <sup>2</sup>Fundación Española de Toxicología Clínica. <sup>3</sup>Grupo de Trabajo de Toxicología de la Societat Catalana de Medicina d'Urgències y Emergències. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Figueres, Girona, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General de Granollers, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

**Correspondencia:** Santiago Nogué-Xarau.

**E-mail:** snoguex@gmail.com

**Información del artículo:** Recibido: 10-11-2025. Aceptado: 19-12-2025. Online: 26/05/2026.

**Editor responsable:** Guillermo Burillo-Putze.

**DOI:** XXXXXXXX

#### Introducción

En los servicios de urgencias hospitalarias (SUH) y en los sistemas de emergencias extrahospitalarias (SEM), algunos de los pacientes que son atendidos por una intoxicación aguda o por una sobredosis de abuso pueden precisar, si reúnen criterios para ello y si no hay contraindicaciones, el uso de un antídoto. En la práctica clínica se dispone de unos 30 antídotos, pero solo algunos se administran con regularidad como la naloxona, la N-acetilcisteína y el flumazenilo. Este último es el único antagonista específico de las benzodiazepinas aprobado para uso clínico y que, en 2025, continúa encabezando la lista de los antídotos más utilizados en estos servicios<sup>1,2</sup>. Su principal indicación es la reversión de la depresión del sistema nervioso central (SNC) inducida por benzodiazepinas.

Se cumplen ahora 40 años de su descubrimiento e inicio de su uso en la práctica clínica, y nos ha parecido de interés repasar la historia del flumazenilo y su rol en el tratamiento de las intoxicaciones, un antídoto paradigmático, pero que no está exento de controversias.

#### El descubrimiento de las benzodiazepinas

En 1955, el químico polaco Leo Sternbach (1908-2005), trabajando en busca de nuevos tranquilizantes en los laboratorios Hoffmann-La Roche en Nutley (Nueva Jersey, EE.UU.), sintetizó un compuesto triazolico (Ro 5-0690) que posteriormente se conocería como clordiazepóxido. Fue almacenado sin aparente interés, hasta que en 1957 se identificaron sus propiedades ansiolíticas y sedantes en modelos animales<sup>3</sup>. En 1960 se introdujo en la práctica médica (Librium®), convirtiéndose en la primera benzodiazepina de uso clínico. Al mismo autor se le atribuye también el descubrimiento del diazepam en 1963 y posteriormente del flurazepam, nitrazepam y flunitrazepam, constituyendo así el inicio de una de las fami-

lias de medicamentos más prescritas a lo largo de la historia.

Las benzodiazepinas actúan sobre el SNC al unirse a receptores específicos y potenciar la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio. En concreto, se unen a un locus en la interfaz entre las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$  del receptor GABA-A; esta unión no activa directamente el receptor, sino que aumenta la afinidad de éste por su ligando endógeno, el GABA, y como resultado aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloro, lo que produce una hiperpolarización neuronal que reduce la excitabilidad celular. Este mecanismo explica sus efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y miorelajantes, que son sus principales aplicaciones clínicas. También se han utilizado en el síndrome de abstinencia alcohólica, así como en la premedicación anestésica y como sedación consciente en diversos procedimientos médicos como la cirugía dental o las endoscopias<sup>4</sup>. La acción sobre distintas estructuras cerebrales, como el sistema límbico, el hipocampo y la formación reticular, determina la especificidad de sus efectos. Con el tiempo, se sintetizaron nuevas moléculas benzodiazepínicas con diferentes semividas de eliminación y variable afinidad por los receptores GABA-A, adaptándose con ello a las distintas necesidades de tratamiento. Actualmente en España hay comercializados 195 medicamentos entre cuyos principios activos se encuentran hasta 14 compuestos benzodiazepínicos diferentes, pertenecientes a los grupos terapéuticos N05BA y N05CD. Todos ellos se absorben por vía oral, y algunas pueden utilizarse por vía nasal, rectal, intravenosa o intramuscular.

La aparición de las benzodiazepinas marcó un punto de inflexión en la farmacología y desplazaron progresivamente a los barbitúricos, que eran los psicofármacos más prescritos a mediados del siglo XX, y cuyo estrecho margen terapéutico, riesgo de dependencia con síndro-

ne de abstinencia y frecuentes sobrecoincidencias mortales, representaban un serio problema de salud pública. Por ello resultaba muy importante la introducción de psicofármacos con un mayor perfil de seguridad, como las benzodiazepinas, motivo por el cual fueron rápidamente adoptadas en la práctica clínica, aunque debe reconocerse que su uso prolongado puede generar tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia si se cesa bruscamente en su consumo.

Pero el extenso uso de las benzodiazepinas, su indicación en pacientes con síndrome ansioso-depresivo y su amplia disponibilidad en los hogares, trajo también consigo su frecuente utilización en las tentativas de suicidio, y durante muchos años han sido el grupo de fármacos más implicado en estos actos, así como en las intoxicaciones infantiles no intencionadas<sup>5</sup>. La sobredosis de benzodiazepinas comporta una afectación del SNC con disminución del nivel de conciencia que, en los casos graves o con coingesta de alcohol etílico u otros fármacos o drogas, se acompaña de depresión ventilatoria, reducción de los reflejos de protección de la vía aérea y riesgo de broncoaspiración, y aunque los casos mortales asociados exclusivamente a una sobredosis de benzodiazepinas son excepcionales<sup>6</sup>, sí que se ha descrito con frecuencia la mortalidad por benzodiazepinas asociadas al alcohol etílico, a otros psicofármacos o a drogas de abuso, estando particularmente implicadas en los episodios mortales asociados a la reciente epidemia de consumo de opioides sintéticos<sup>7</sup>.

Las benzodiazepinas siguen siendo fármacos de uso muy extendido en psiquiatría, neurología, medicina de urgencias y muchas otras especialidades, aunque su potencial de abuso y dependencia ha llevado a un uso más restrictivo y a un mayor control sobre su prescripción<sup>8</sup>. Además, en los 10 últimos años ha aparecido dentro de las NPS (*New Psychoactive Substances*) un grupo denominado *designer benzodiazepines* que son benzodiazepinas emergentes utilizadas como sustancias de abuso y dotadas de un alto potencial tóxico, escasa regulación y limitada detección en las analíticas convencionales<sup>9</sup>. Compuestos como etizolam, deschloroetizolam y flubromazepam presentan una potencia farmacológica significativamente superior a las benzodiazepinas clásicas, lo que incrementa el riesgo de depresión respiratoria, amnesia, rápida dependencia y grave síndrome de abstinencia, especialmente en un contexto de policonsumo con opioides o alcohol.

Sea con las benzodiazepinas clásicas o con las nuevas drogas de diseño, la intoxicación por estos fármacos compromete al SNC y predispone a complicaciones respiratorias. Durante 20 años no hubo ninguna posibilidad de antagonizar con eficacia y seguridad estos efectos, y los intoxicados graves por benzodiazepinas solo podían ser tratados con medidas de soporte vital<sup>10</sup>, pero el abordaje terapéutico de esta intoxicación iba a cambiar radicalmente a partir de 1980.

### La síntesis del Ro 15-1788

A mediados de la década de 1970, un equipo de investigación de los Laboratorios Hoffmann-La Roche en Ba-

sele (Suiza) liderado por el químico Willy Hürker, se embarcó en la misión de encontrar un compuesto que pudiera contrarrestar los efectos de las benzodiazepinas, una vez identificados los receptores benzodiazepínicos en el cerebro. La hipótesis se centraba en modificar la estructura clásica de las benzodiazepinas para obtener una molécula que se uniera al mismo receptor pero que careciera de actividad intrínseca, bloqueando así la acción de los agonistas.

El avance clave llegó con la síntesis de la imidazo-benzodiazepina (Ro 15-1788) en 1979<sup>11</sup>. Los estudios preclínicos demostraron que esta molécula era capaz de unirse con alta afinidad y especificidad al receptor GABA-A de las benzodiazepinas, sin mostrar efectos sedantes, ansiolíticos o anticonvulsivos por sí misma. Más importante aún, en modelos animales conseguía revertir de forma rápida y completa los efectos de algunas benzodiazepinas, como el diazepam. Estos hallazgos fueron publicados a principios de los 80<sup>12</sup>, generando una gran expectación entre los profesionales que se enfrentaban con frecuencia a pacientes intoxicados con estos fármacos. El antagonista fue bautizado como flumazenilo y su desarrollo clínico se aceleró.

Los primeros estudios en voluntarios sanos son de 1981 y confirmaron la capacidad del flumazenilo para revertir los efectos sedantes de las benzodiazepinas sin alterar significativamente otros parámetros fisiológicos<sup>13</sup>. Es un agonista parcial con una mínima actividad intrínseca y aunque su absorción por vía oral es buena, está sometido a un importante primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad por esta vía es menor al 15% y en la práctica solo se utiliza por vía intravenosa, alcanzando el cerebro rápidamente ( $t_{max}$  de 5-10 min), metabolizándose en su totalidad y con una semivida de eliminación muy corta (< 1 hora).

Ensayos posteriores en pacientes anestesiados con benzodiazepinas para procedimientos quirúrgicos menores mostraron que el flumazenilo restauraba con rapidez la funcionalidad del SNC y en 1983 se publicó la primera serie de pacientes en coma intoxicados con benzodiazepinas y cuya situación revertía con el Ro 15-1788. En 1988 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) lo aprobó siendo Anexate® su primer nombre comercial. En los EE.UU. la *Food and Drug Administration* (FDA) lo aprobó en 1991. Desde el año 2003 se dispone en España de compuestos genéricos de flumazenilo.

### Los inicios del flumazenilo en la práctica clínica de los servicios de urgencias

Desde sus inicios, la principal indicación del flumazenilo fue revertir la depresión neurológica inducida por las benzodiazepinas y, por ello, su aplicación práctica se centró en los pacientes intoxicados por estos fármacos y que eran atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios. A lo largo de los años 80 empiezan a publicarse series de pacientes intoxicados atendidos en diversos países como Suecia, Israel, Dinamarca, Alemania y EE.UU., entre otros, y en las que se recomendaba no solo su administración en forma de bolus, sino también en perfusión continua<sup>15</sup>.

## Controversia sobre el uso del flumazenilo en el coma de origen desconocido y su inclusión en el "coma cocktail"

En España, las primeras publicaciones recomendando su utilización en medio hospitalario son de finales de los años 80<sup>16</sup>. Los primeros casos aislados de pacientes intoxicados con benzodiazepinas y tratados con flumazenilo en nuestro país fueron comunicados en 1989<sup>17</sup> y 1990<sup>18</sup>, y las primeras series de pacientes intoxicados tratados con el antídoto lo fueron en 1990<sup>19</sup> y 1991<sup>20</sup> en pacientes adultos, y en 1991 en niños y adolescentes<sup>21</sup>.

Desde las urgencias hospitalarias pasó con rapidez a los servicios de emergencias extrahospitalarios, donde mostró también un buen perfil de eficacia y seguridad. Dadas las peculiaridades asistenciales en este ámbito, algunos autores propusieron el uso del flumazenilo por vía intramuscular con buenos resultados, pero la única vía aceptada tanto por la FDA como por la AEMPS es la intravenosa<sup>22,23</sup>.

Desde urgencias pasó también a las unidades de cuidados intensivos (UCI), y no solo para mantener un buen nivel de conciencia en los intoxicados por benzodiazepinas que allí ingresaban<sup>24</sup>, sino también para abrir "ventanas" en los pacientes con intubación y ventilación mecánica que se mantenían sedados con diazepam, midazolam u otros fármacos de la misma familia, lo que permitía una mejor valoración de su estado neurológico y, también, acelerar la desconexión de la ventilación mecánica y la extubación del paciente<sup>25</sup>.

También entró el flumazenilo en los servicios de anestesia, donde permitía finalizar la "sedación consciente" tanto en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos menores como extracciones dentales o sutura de heridas y, en general, la cirugía ambulatoria, así como también en pacientes a los que se les había practicado un procedimiento diagnóstico invasivo que necesitara sedación como la endoscopia<sup>26</sup>.

Se investigó el uso de flumazenilo en la encefalopatía hepática, basándose en la hipótesis de un aumento de los agonistas endógenos de los receptores de benzodiazepinas, y aunque algunos estudios y un metanálisis<sup>27</sup> mostraron mejoras transitorias en el estado mental de estos pacientes, la calidad metodológica de estos trabajos era baja y el uso del flumazenilo con esta indicación no se generalizó.

También se han publicado algunos casos aislados de intoxicaciones etílicas en las que el coma etílico<sup>28</sup> o la depresión respiratoria fueron aparentemente revertidos con flumazenilo<sup>29</sup>, pero ninguna guía clínica ha llegado a incorporar el flumazenilo como antídoto del etanol, y cuya ineficacia en estas situaciones ha sido demostrada en estudios controlados y a doble ciego<sup>30</sup>.

Su extenso uso permitió observar efectos secundarios asociados al flumazenilo como la posibilidad de desencadenar un síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas<sup>31</sup> o la aparición de convulsiones<sup>32</sup>, estatus epiléptico<sup>33</sup> y arritmias ventriculares<sup>34</sup>, por lo que de forma paralela empezaron las restricciones a su indicación indiscriminada ya que, por ejemplo, se publicó el caso de un paciente epiléptico con una intoxicación mixta (benzodiazepina con antidepresivo tricíclico) y en el que el uso del flumazenilo precipitó un status convulsivo refractario y con resultado final de muerte<sup>35</sup>.

Históricamente, la administración empírica de una secuencia de agentes de reversión del coma de posible causa tóxica tuvo su origen en los EE.UU. y estuvo motivada por el esfuerzo en protocolizar la reanimación y evitar errores por omisión de intervenciones vitales en el paciente hallado en coma de origen desconocido. Se enseñó a los profesionales de la atención en urgencias una breve lista de acciones a tomar, que eran consideradas seguras y de rápida eficacia. La glucosa hipertónica y el oxígeno fueron dos de los componentes claves de este enfoque inicial, dado el rápido deterioro neurológico que puede causar la deficiencia de cualquiera de ellos<sup>36</sup>. Es comprensible que, en una época en la que la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica estaban en sus inicios (años 60 del pasado siglo), los urgenciólogos intentaran evitar el coma profundo y la hipoventilación a toda costa, y por ello recurrían a "agentes despertadores" y supuestos analépticos respiratorios, hoy totalmente anacrónicos, como el bemegride o la picrotoxina. Además, como la intoxicación por opioides era muy frecuente, no tardó en unirse al que se denominó como "coma cocktail" la naloxona, que estaba disponible desde finales de los años 70, y con una eficacia indiscutible en la sobredosis de opiáceos<sup>37</sup>.

A mediados de los años 80 y principios de los 90 del pasado siglo ya se había acumulado mucha experiencia sobre los espectaculares efectos antagónicos del flumazenilo sobre las benzodiazepinas, y comenzó a especularse con la utilización de este antídoto también en el coma de causa indeterminada y muchos autores empezaron a mostrar sus favorables resultados con esta indicación<sup>38</sup>, por lo que al "coma cocktail" se le unió el flumazenilo y, finalmente, la tiamina<sup>39</sup>.

A partir de ahí se inició el uso indiscriminado de este cóctel, con lo que empezaron a observarse complicaciones como la agitación del paciente, las convulsiones o los síndromes de abstinencia relacionados, a veces, con el uso de la naloxona, pero también con el del flumazenilo. Por ello, no tardaron en oírse voces en contra de esta política general y en favor de un uso mucho más selectivo y restrictivo, y cuyo principio básico ya no era despertar al paciente en coma sino garantizar su ventilación y oxigenación y, sobre todo, evitar nuevas morbilidades tal y como proponía el llamado "método escandinavo"<sup>40</sup>.

Pero de todos los integrantes del cóctel, el más criticado ha sido siempre el flumazenilo por ser el de menor beneficio/riesgo<sup>41</sup>. La moderna atención "intensiva", que incluía, en los casos necesarios, la intubación endotraqueal precoz y los avances en la ventilación mecánica, permitió una transición hacia un tratamiento de soporte basado en principios fisiológicos de mantenimiento de la homeostasis, y poco a poco el interés por despertar a cualquier precio a todos los pacientes con la ayuda de antagonistas fue decayendo<sup>42</sup>.

En el momento actual, en el coma de origen desconocido solo se recomienda iniciar oxigenoterapia en presen-

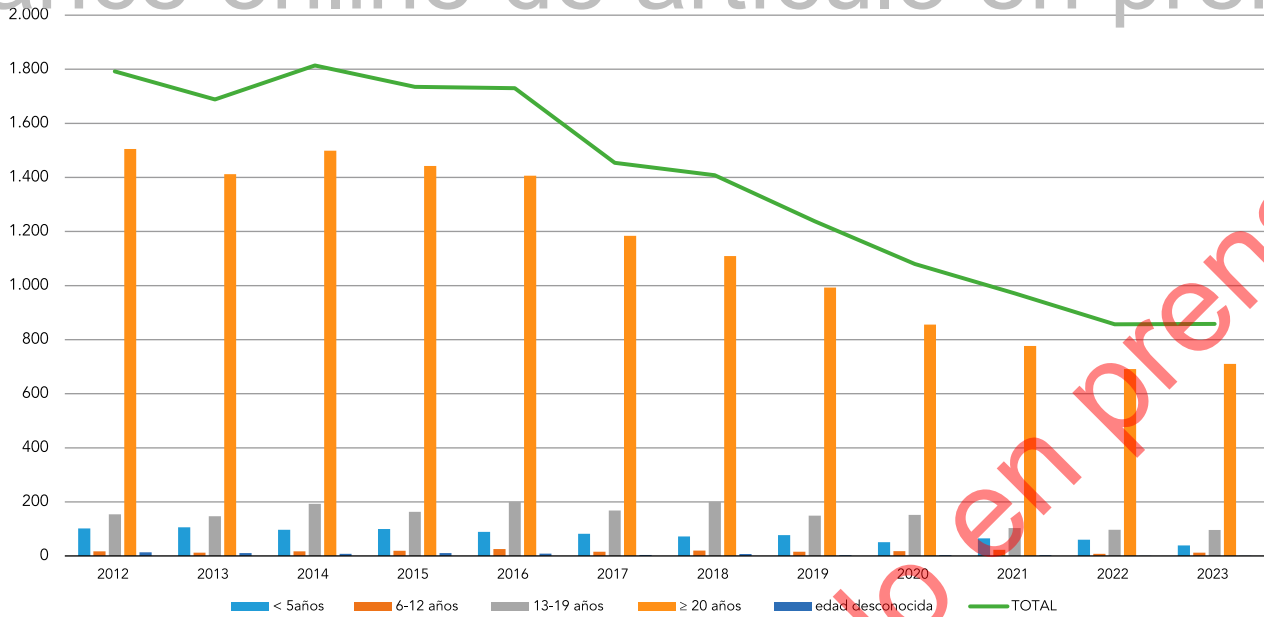


Figura 1. Evolución anual (años 2012 a 2023) y por franjas de edad del número de pacientes tratados con flumazenilo y que han sido comunicados a los Centros Antitóxicos de los Estados Unidos.

cia de cianosis, signos de insuficiencia respiratoria o hipoxemia medida con un pulsioxímetro, o bien si existe una sospecha clínica de intoxicación por monóxido de carbono o el pulsicooxímetro muestra una concentración elevada de carboxihemoglobina. También se aconseja la administración empírica de glucosa hipertónica si no se ha podido descartar la hipoglucemia de forma inmediata mediante una prueba capilar y de tiamina si hay antecedentes de alcoholismo crónico o malnutrición. La naloxona debe reservarse para pacientes con signos y síntomas de intoxicación por opioides<sup>43</sup>. La opinión mayoritaria es que el "coma cocktail", como tal, debe ser abandonado en favor de las medidas de soporte general<sup>44</sup>.

Las consideraciones anteriores no significan que el flumazenilo no pueda o no deba ser utilizado en los SUH y los SEM o en las unidades de pacientes críticos que atienden a pacientes intoxicados<sup>45</sup>. De hecho, es el antídoto que más se utiliza en estas áreas, pero diversos estudios han mostrado que, con frecuencia, se abusa de su utilización, ya sea porque los pacientes no tienen una disminución significativa del nivel de conciencia, porque no se han respetado sus contraindicaciones o, en definitiva, porque no se cumplen los criterios de adecuación y calidad en la administración de flumazenilo<sup>2,46</sup>. Las intoxicaciones por benzodiazepinas, generalmente benignas y de buen pronóstico, no están exentas de posibles complicaciones asociadas con frecuencia a una reducción de los mecanismos de defensa de la vía aérea y con el consiguiente riesgo de neumonía aspirativa<sup>47</sup>, por lo que el uso del flumazenilo puede aumentar la seguridad del paciente. Bien indicado y correctamente dosificado, el flumazenilo viene mostrando desde hace más de 35 años un perfil riesgo/beneficio muy favorable<sup>48</sup>, que se mantiene en la actualidad, ya que a pesar del descenso progresivo en el número de intoxicaciones

por benzodiazepinas (en 10 años, el número de intoxicaciones reportadas anualmente por los Centros Antitóxicos Norteamericanos ha pasado de 13.580 a 9.570), las indicaciones del flumazenilo siguen oscilando entre 9% y el 13% de todos los casos (Figura 1)<sup>49</sup>. Además, las recientes guías internacionales<sup>50,51</sup> y nacionales<sup>52</sup> siguen recomendando a día de hoy que se disponga de un stock de flumazenilo en los servicios de urgencias.

### Flumazenilo en el año 2025: indicaciones, dosificación, contraindicaciones y reacciones adversas.

En España el flumazenilo se presenta en viales de 5 o 10 mL que contienen 0,5 o 1 mg (0,1 mg/mL) del principio activo. Su principal indicación es la intoxicación por benzodiazepinas y sus análogos, si existe depresión neurológica significativa con depresión respiratoria, siempre y cuando no esté presente ninguna contraindicación para su uso<sup>53</sup>. La respuesta al flumazenilo en pacientes intoxicados con las nuevas *designer benzodiazepines*, también es favorable<sup>54</sup>.

También se utiliza este antídoto para revertir la sedación de pacientes sometidos a algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos y en los que se ha usado una benzodiazepina para conseguir una sedación consciente<sup>55</sup>.

En la UCI también se utiliza el flumazenilo para acortar la sedación del paciente intubado y facilitar el destete de la ventilación mecánica, así como para abrir "ventanas" en la sedación prolongada con benzodiazepinas de un paciente, habitualmente sometido a ventilación mecánica, para comprobar su estado neurológico.

Pero los escenarios más frecuentes para administrar flumazenilo son los servicios de urgencias hospitalarios y prehospitalarios. La más reciente guía de la American Heart Association<sup>56</sup> considera que el flumazenilo puede ser

**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento con flumazenilo en pacientes con una intoxicación grave por benzodiazepinas

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendación
2a (Moderada: beneficio > riesgo)	Estudios no aleatorizados de calidad moderada	Si se sospecha una intoxicación combinada por opioides y benzodiazepinas, es razonable administrar primero naloxona (antes de otros antidotos) para revertir la depresión respiratoria / paro respiratorio.
2a (Moderada: beneficio > riesgo)	Estudios no aleatorizados de calidad moderada	El flumazenilo puede ser eficaz en pacientes seleccionados con depresión respiratoria / paro respiratorio causado por una intoxicación exclusiva con benzodiazepinas, siempre que no existan contraindicaciones para su uso.
3: Sin beneficio	Opinión de expertos	El flumazenilo no tiene utilidad en el paro cardíaco relacionado con intoxicación por benzodiazepinas.
3: Daño (riesgo > beneficio)	Estudios aleatorizados de calidad moderada	La administración de flumazenilo se asocia con daño en pacientes con riesgo de convulsiones o arritmias.

Basadas en las recomendaciones actualizadas en octubre 2023 por la American Heart Association sobre el tratamiento de pacientes intoxicados en situación de riesgo vital<sup>54</sup>.

eficaz en pacientes seleccionados con depresión respiratoria o apnea causada por una intoxicación pura por benzodiazepinas y que no presentan contraindicaciones para el uso de este antidoto (Tabla 1).

Las principales contraindicaciones para la administración de flumazenilo se muestran en la Tabla 2<sup>57,58</sup>. Teniendo en cuenta estas contraindicaciones, no se indica el flumazenilo en el coma de origen desconocido, situación en la que no se suele tener información sobre el consumo de otras sustancias e incluso, con frecuencia, se desconocen todos los antecedentes del paciente por lo que, en estos casos, el riesgo supera al potencial beneficio. Cuando el flumazenilo está contraindicado, el paciente en coma deberá recibir tratamiento de soporte general, incluyendo la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea y la ventilación mecánica si se objetiva una hipoventilación manifiesta.

La posología inicial en adultos es un bolo i.v. de 0,20-0,25 mg en 1-2 minutos, repetible con intervalos de 1 minuto, hasta un máximo de 1 mg y/o la obtención de la mejoría clínica<sup>59</sup>. Después de la administración del antidoto es frecuente la reседación del paciente, especialmente en personas mayores de 60 años y/o que han ingerido benzodiazepinas con una semivida de eliminación prolongada; en este caso, se administrará uno o más bolos de flumazenilo hasta obtener la respuesta deseada y sin superar la dosis de 3 mg en una hora. Como alternativa, en caso de reседación puede instaurarse una perfusión continua de flumazenilo (0,1-0,4 mg/h), si bien en general se recomienda el uso de bolos lentos repetidos, sin superar la dosis máxima horaria.

En niños, la dosificación sería de un bolo i.v. de 0,01 mg/kg en 1 minuto (máx. 0,2 mg). Se puede repetir con

**Tabla 2.** Principales contraindicaciones para la administración de flumazenilo en paciente con intoxicación por benzodiazepinas

Contraindicación	Motivo	Ejemplos
Coingesta de sustancias proconvulsivantes.	Riesgo de convulsiones.	Inhibidores de la recaptación de serotonina. Derivados amfetamínicos. Isoniazida.
Coingesta de sustancias arritmogénicas.	Riesgo de arritmias cardíacas de alto riesgo.	Antidepresivos cíclicos. Antiarrítmicos de clase IA y III. Cloroquina/hidrixloroquina).
QRS > 100 mseg.		
Pacientes con antecedentes de epilepsia.	Riesgo de convulsiones.	Pacientes en tratamiento con antiepilépticos.
Presencia de convulsiones en el curso de la intoxicación.	Riesgo de nuevas convulsiones.	Isoniazida. Bupropion. Tramadol.
Pacientes con antecedentes de consumo crónico y abusivo de benzodiazepinas con posible adicción.	Riesgo de convulsiones. Riesgo de síndrome de abstinencia.	
Traumatismo craneal con aumento de la presión intracraneal que se está intentando controlar con benzodiazepinas.	Se suprime el beneficio aportado por las benzodiazepinas.	
Hipersensibilidad conocida al flumazenilo.	El riesgo supera al beneficio.	

un intervalo mínimo de 1 minuto hasta una dosis total máxima de 0,05 mg/kg o 1 mg. Si alcanzada la mejoría del nivel de conciencia reaparece la sedación: repetir el bolo (cada 20 min si precisa)<sup>60</sup>. Diversos estudios han mostrado la seguridad del flumazenilo en pediatría, si bien su uso sigue limitado a intoxicaciones confirmadas por benzodiazepinas y sin contraindicaciones<sup>61</sup>.

La reacción adversa más habitual es la agitación, que se asocia con frecuencia a una dosis excesiva del antidoto o a su administración en pacientes adictos a las benzodiazepinas. El efecto secundario más grave son las convulsiones, que se observan con mayor frecuencia si el antidoto se administra de forma demasiado rápida o a dosis elevadas, en pacientes con antecedentes de epilepsia o que también han tomado fármacos o sustancias proconvulsivantes. Es por ello, que el uso del flumazenilo no ha de ser nunca rutinario; al contrario, ha de ser juicioso, a las dosis adecuadas administradas lentamente por vía intravenosa (0,1 mg/min) y evaluando siempre el beneficio/riesgo de cada caso<sup>62</sup>.

En mujeres embarazadas, no hay datos que hayan evaluado con rigurosidad los posibles efectos nocivos del flumazenilo en el feto. Por lo tanto, se debe tener precaución si bien hasta la fecha no hay evidencia de teratogenia en los estudios realizados con animales. Aunque también se desconoce si el flumazenilo se excreta en la leche materna, la administración del antidoto durante el periodo de lactancia no está contraindicada.

## Perspectivas futuras sobre nuevos antagonistas de las benzodiazepinas

A pesar de haber transcurrido casi cuatro décadas sin nuevas aprobaciones, persiste la búsqueda de antagonistas de las benzodiazepinas con un perfil de mayor seguridad y eficacia. En el ámbito preclínico se han investigado derivados imidazo-benzodiazepínicos con diferentes perfiles farmacocinéticos<sup>63</sup>, esperando encontrar una mayor selectividad por subtipos específicos de los receptores GABA-A, con una semivida de eliminación más prolongada, un menor riesgo de efectos adversos y una vía de administración no invasiva como la nasal. Pero estos avances son mayores desde el punto de vista farmacológico (nuevos ansiolíticos) que desde el prisma toxicológico (nuevos antidotos)<sup>64</sup>. Igualmente, se han explorado nanopartículas lipídicas y sistemas de liberación controlada para optimizar la farmacocinética y reducir la necesidad de perfusión continua, pero todo ello está en fase de desarrollo y no han trascendido avances significativos<sup>65</sup>. Hasta la fecha no hay publicaciones que informen del desarrollo clínico o preclínico de inmunoantidotos frente a las benzodiazepinas y aunque se han explorado enfoques inmunológicos en otros contextos farmacológicos, el uso de anticuerpos para neutralizar a las benzodiazepinas en las intoxicaciones permanece, hasta ahora, sin avances divulgados.

## Conclusiones

El flumazenilo, un antagonista específico de las benzodiazepinas, ha cumplido 40 años como uno de los antidotos más utilizados en los SUH y SEM. Su aprobación clínica en los años 80 transformó el abordaje de las intoxicaciones por benzodiazepinas atendidas en urgencias, que hasta entonces dependía exclusivamente de medidas de soporte vital. Desde ese momento, su uso se ha extendido a múltiples ámbitos asistenciales, incluyendo UCI y anestesiología, consolidándose como herramienta clave para revertir la sedación inducida por estos fármacos.

El flumazenilo, con sus luces y sombras, sigue conservando su rol en los pacientes que llegan a urgencias en coma y es el tratamiento de elección en una intoxicación pura por benzodiazepinas. No obstante, su utilización no está exenta de controversias. Aunque sea eficaz en la reversión de la depresión neurológica por benzodiazepinas, el flumazenilo presenta riesgos significativos en un contexto de coingesta con sustancias proconvulsivantes, antecedentes de epilepsia o consumo crónico de benzodiazepinas. Estas limitaciones han llevado a un uso más selectivo, especialmente tras el debate sobre su inclusión en el "coma cocktail" durante los años 90. En la actualidad, su indicación se restringe a situaciones bien definidas, fundamentalmente la intoxicación pura por benzodiazepinas, con una posología ajustada y vigilancia estrecha, manteniéndose como un recurso terapéutico valioso cuando se emplea con criterios clínicos rigurosos.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

**Disponibilidad de datos en abierto:** Los datos están disponibles bajo solicitud al autor asignado para la correspondencia.

**Contribuciones a la autoría del artículo (CRediT):** SNX: Conceptualización, Investigación, Metodología y Redacción (borrador original). MAT: Investigación y Redacción (revisión). NPS: Investigación y Redacción (revisión). MGP: Investigación y Redacción (revisión). AGA: Investigación y Redacción (revisión). EFGM: Investigación y Redacción (revisión).

**Uso de herramientas de inteligencia artificial generativa:** Los autores declaran no haber utilizado las herramientas de IA en la elaboración de este artículo.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Supervía A, Córdoba F, Ruiz B, Martín B, Martínez A, Urdangarín A, et al. Registro EPITOX

de intoxicaciones en España. Año 2024. *Rev Esp Urg Emerg.* 2025;4:210-7.

2. Rodríguez M<sup>o</sup>C, Rodríguez B, Galicia M, Pagan F, Supervía A, Ibrahim D, et al. Análisis del uso de antidotos en intoxicaciones por drogas de abuso en servicios de urgencias españolas. *Emergencias.* 2025;37:87-94.

3. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem.* 1979;22:1-7.

4. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest.* 2019;155:137-46.

5. Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Poison Working Group, Emergency Pediatric Services of Spain (SEUP). Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc).* 2015;83:244-7.

6. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM. Alprazolam-related deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol.* 2005;26:24-7.

7. Liu S, O'Donnell J, Gladden RM, McGlone L, Chowdhury F. Trends in nonfatal and fatal overdoses involving benzodiazepines - 38 states and the district of Columbia, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1136-41.

8. Laborde A, Nogué S, Munné P, Graus F. Status epiléptico por abstinencia a lorazepam [Status epilepticus caused by abstinence from lorazepam]. *Med Clin (Barc).* 1987;89:885-6.

9. Yu X, Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Designer benzodiazepines: an update. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16:109-17.

10. Nogué S, Marruecos L, Nolla J, Monteís J, Ferrer A, Civeira E. The profile evolution of acute severe poisoning in Spain. *Toxicol Lett.* 1992;64-5.

11. Haefely W, Hunkeler W. The story of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1988;2:3-13.

12. Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R, et al. Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature.* 1981;290:514-6.

13. O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, Taffe W, Brick I, Kenny M. Ro 15-1788 antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability. *Br J Anaesth.* 1983;55:349-56.

14. Scollo-Lavizzari G. First clinical investigation of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in comatose patients. *Eur Neurol.* 1983;22:7-11.

15. Chern CH, Chern TL, Wang LM, Hu SC, Deng JF, Lee CH. Continuous flumazenil infusion in preventing complications arising from severe benzodiazepine intoxication. *Am J Emerg Med.* 1998;16:238-41.

16. Nogué S, Munné P, Bertrán A, Millá J. Intoxicación aguda por Benzodiazepinas. Indicaciones para el tratamiento con flumazenil. *Emergencias.* 1989;1:47-9.

17. Rivas FA, López F, Mendoza A, Jiménez J, Azurmendi JI, de la Rubia MA. Intoxicación benzodiazepínica mixta y reversión por flumazenil (Ro 15-1788). *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 1989;36:48-50.

18. Lopez A, Rebollo J. Benzodiazepine withdrawal syndrome after a benzodiazepine antagonist. *Crit Care Med.* 1990;18:1480-1.

19. Munné P, Nogué S, Millá J. Utilidad del flumazenil en la intoxicación por benzodiazepinas. *Rev Clin Esp.* 1990;187:257-8.

20. Barraca R, Alonso L, del Busto F, Ibarra A, Menéndez J, Alvarez AJ. Aproximación epidemiológica a las intoxicaciones agudas en Asturias. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1991;65:53-60.

21. Rodríguez A, Martínón JM, Rivas P, Martínez

- I. Reola J, Peña J. Utilidad de flumazenil para revertir las acciones del midazolam en niños. *An Esp Pediatr*. 1991;35:332-4.
22. Bonnet MC, Roche B, du Cailar J. Antagonisme des effets sédatifs du flunitrazépam utilisé comme agent hypnotique d'une neuroleptanalgesie par le flumazenil administré par voie i.v. et i.m. *Cah Anesthesiol*. 1991;39:23-7.
  23. Farcas I, Schölin L, Eddleston M. Could flumazenil be used pre-hospital by intramuscular injection for coma due to mixed drug overdose not responding to naloxone?: A systematic review of the evidence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2025;136:e70007.
  24. Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med*. 2006;21:255-77.
  25. Pepperman ML. Double-blind study of the reversal of midazolam-induced sedation in the intensive care unit with flumazenil (Ro 15-1788): effect on weaning from ventilation. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18:38-44.
  26. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G. Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1987;2:411-29.
  27. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:361-72.
  28. Martens F, Köppel C, Ibe K, Wagemann A, Tenczer J. Clinical experience with the benzodiazepine antagonist flumazenil in suspected benzodiazepine or ethanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1990;28:341-56.
  29. Linowiecki K, Paloucek F, Donnelly A, Leikin JB. Reversal of ethanol-induced respiratory depression by flumazenil. *Vet Hum Toxicol*. 1992;34:417-9.
  30. Lheureux P, Askenasi R. Efficacy of flumazenil in acute alcohol intoxication: double blind placebo-controlled evaluation. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10:235-9.
  31. Bernik MA, Gorenstein C, Gentil V. Flumazenil-precipitated withdrawal symptoms in chronic users of therapeutic doses of diazepam. *J Psychopharmacol*. 1991;5:215-9.
  32. Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther*. 1992;14:292-305.
  33. Burr W, Sandham P, Judd A. Death after flumazenil. *BMJ*. 1989 ;298:1713.
  34. Soleimanpour H, Ziapour B, Negargar S, Taghizadieh A, Shadvar K. Ventricular tachycardia due to flumazenil administration. *Pak J Biol Sci*. 2010;13:1161-3.
  35. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. *Ann Pharmacother*. 1994;28:1347-9.
  36. Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;84:28-30.
  37. Nogué S, Martínez L, Salgado E, Aguilar R. Rol histórico de la naloxona en relación al consumo y sobredosis de opiáceos y opioides. *Emergencias*. 2026;38:69-72.
  38. Sprenger H, Sharpe MD, McLachlan RS. Flumazenil as a diagnostic tool in the differential diagnosis of coma in a critically ill patient. *Can J Anaesth*. 1994;41:52-5.
  39. Bartlett D. The coma cocktail: indications, contraindications, adverse effects, proper dose, and proper route. *J Emerg Nurs*. 2004;30:572-4.
  40. Clemmesen C, Nilsson E. Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning. The Scandinavian method. *Clin Pharmacol Ther*. 1961;2:220-9.
  41. Carvalho C, Walker DA. Coma cocktail: a role for flumazenil? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68:112.
  42. Pore C. Rethinking coma cocktails. *JEMS*. 2003;28:14.
  43. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. *JAMA*. 1995;274:562-9.
  44. Bledsoe BE. No more coma cocktails. Using science to dispel myths & improve patient care. *JEMS*. 2002;27:54-60.
  45. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med*. 1996;24:199-206.
  46. Pérez-Pañart MI, Ruiz-Ruiz FJ, Ferrer-Dufol A, Díez-Navarro A, Founaud B. Evolución en el uso de flumazenil en un servicio de urgencias en el periodo 1996-2019. *Rev Esp Urg Emerg*. 2023;2:209-13.
  47. Vukcevic NP, Ercegovic GV, Segrt Z, Djordjevic S, Stosic JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73:234-8.
  48. Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. *Droga Saf*. 1997;17:181-96.
  49. America's Poisons Centers. Annual reports. (Consultado 11 Diciembre 2025). Disponible en: <https://poisoncenters.org/annual-reports/>
  50. Royal College of Emergency Medicine; National Poisons Information Service. Guideline on antidote availability for emergency departments. (Consultado 14 Diciembre 2025). Disponible en: [https://rcem.ac.uk/wp-content/uploads/2023/08/RCEM\\_NPIS\\_Antidote\\_Guideline\\_2021\\_Appx\\_1\\_FINAL\\_V6.pdf](https://rcem.ac.uk/wp-content/uploads/2023/08/RCEM_NPIS_Antidote_Guideline_2021_Appx_1_FINAL_V6.pdf)
  51. Ontario Poison Center. Guía de antidotos 2025. (Consultado 11 Diciembre 2025). Disponible en: <https://www.ontariopoisoncentre.ca/health-care-providers/antidotes/>
  52. Grupo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica. Guía de antidotos para los centros hospitalarios de Cataluña. (Consultado 11 Diciembre 2025). Disponible en: <https://es.scribd.com/document/686351013/Guia-dAntidots-2022-cast>
  53. Kim J, Kim SH, Choi SP, Zhu JH, Kim SW, Kwon MK, et al. Continuous flumazenil infusion and time to consciousness recovery in benzodiazepine poisoning: A Retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2025;14:5983.
  54. Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM, Babu KM, Cao D, Hoffman RS, et al. 2023 American Heart association focused update on the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2023;148:e149-e184.
  55. Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden - results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57:203-12.
  56. Alarcón O, Baudet JS, Sánchez A, Moreno M, Martín JM, Borque P, et al. Utilidad en la práctica clínica habitual de la reversión tras sedación en colonoscopia ambulatoria. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:10-4.
  57. Smith SW. Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes. *EXS*. 2010;100:397-460.
  58. An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *CMAJ*. 2016;188:E537.
  59. Fernández Y, Nogué S. Benzodiacepinas. En: Nogué S, Martínez L, Salgado E. Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Barcelona, Elsevier, 2025;468-70.
  60. Grupo de Antídotos de la Societat Catalana de Farmacia Clínica. Flumazenilo. (Consultado 22 Octubre 2025). Disponible en: <https://redantidotos.org/antidoto/flumazenilo/>
  61. Kreshak AA, Tomaszewski CA, Clark RF, Cantrell FL. Flumazenil administration in poisoned pediatric patients. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:448-50.
  62. Seger DL. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:209-16.
  63. Prevot TD, Li G, Vidojevic A, Misquitta KA, Fee C, Santrac A, et al. Novel benzodiazepine-like ligands with various anxiolytic, antidepressant, or pro-cognitive profiles. *Mol Neuropsychiatry*. 2019;5:84-97.
  64. Lian JJ, Cao YQ, Li YL, Yu G, Su RB. Flumazenil-insensitive benzodiazepine effects in recombinant  $\alpha$ 6 and neuronal GABAA receptors. *Brain Sci*. 2020;10:150.
  65. O'Neil AGB. Pharmaceutical preparation and delivery system. United States patent US 9,283,212 B2. 2016 Mar 15. (Consultado 4 Noviembre 2025). Disponible en: [https://patentimages.storage.googleapis.com/4c/f6/58/bb379c814df78c/US9283212.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://patentimages.storage.googleapis.com/4c/f6/58/bb379c814df78c/US9283212.pdf?utm_source=chatgpt.com)