

# SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LAS BENZODIACEPINAS\*

Luz Magdaly Jimenez Gallardo, Arturo Orea Tejeda

*Prefiero una noche entera en vela  
a tener el alma en vilo,  
dame una noche de asilo,  
yo te daré lo que tengo,  
este amor que no me explico.  
Prefiero lamer después mis heridas,  
a que tu amor pierda filo.*

*Jorge Drexler*

## RESUMEN

Las benzodiazepinas son compuestos que actúan en los receptores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) por unión directamente a un sitio específico distinto del sitio de unión al GABA. Poseen efectos hipnótico-sedantes, muscular-relajantes, ansiolíticos, amnésicos y anticonvulsivantes y cumplen un papel importante en la salud mental, pues suelen utilizarse para tratar el insomnio, depresión y ansiedad, trastornos que, por sí solos, han sido relacionados con alteraciones cardiovasculares como infarto, descompensación de insuficiencia cardíaca o de enfermedad coronaria estable y arritmias, debido al estrés persistente o intenso que puede relacionarse de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen ser pacientes geriátricos que cursan, además, con insomnio o depresión, en quienes es común la prescripción de benzodiazepinas ansiolíticas.

Dosis bajas a moderadas de benzodiazepinas de forma concomitante al tratamiento habitual parecen ser útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica silente, angina,

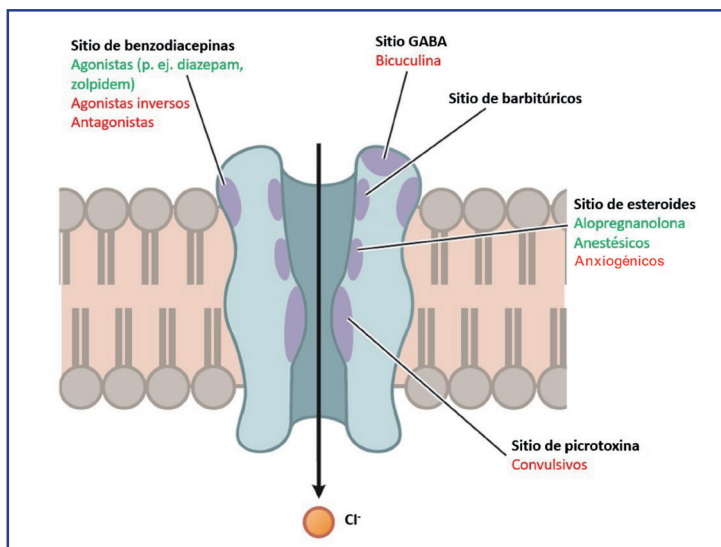
\* Capítulo publicado anteriormente en *Cognición y emociones en medicina* de diciembre de 2022, con autorización de Meda Pharma México (Viatris Health Care)

hipertensión esencial e insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes con ansiedad comórbida. Las benzodiacepinas son relativamente seguras cuando se usan solas y durante periodos intermitentes, pero su uso a largo plazo puede conducir a la dependencia física y al desarrollo de trastornos del estado de ánimo. No obstante, en la búsqueda por disminuir este factor puede pensarse en opciones análogas, como los agonistas de los receptores de benzodiacepinas, esto debido a que por lo regular las dosis de estos son cada 24 horas, por lo que el margen de error podría ser menor.

## INTRODUCCIÓN

Las benzodiacepinas son compuestos que actúan en los receptores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) por unión directa a un sitio específico distinto al de unión al GABA (**Figura 1**). Existen diferentes mecanismos de acción de acuerdo con las subunidades de los receptores de GABA y, por consiguiente, múltiples efectos, entre los que destacan: hipnótico-sedante, muscular-relajante, ansiolítico, amnésico y anticonvulsivo.<sup>1</sup>

Desde su creación en el siglo pasado, se han estudiado los efectos adversos que las benzodiacepinas pueden provocar. Es importante considerar el riesgo/beneficio de estos fármacos a nivel cardiovascular, conocer bajo qué circunstancias pueden tener una utilidad significativa que supere el riesgo de utilizarlos, así como explorar otras opciones cuando no sea viable su uso y, sobre todo, saber cuándo es mejor suspender su administración.



**Figura 1.** Sitios de unión farmacológica en el receptor GABA<sub>A</sub>. Otros lugares observados son sitios alostéricos en los cuales los agonistas y antagonistas pueden promover (verde) o inhibir la función del receptor (rojo). Fuente: imagen tomada y modificada de Brunton et al., 2019.<sup>1</sup>

## LAS BENZODIACEPINAS COMO SEDANTES

Las benzodiacepinas como sedantes intravenosos son utilizados frecuentemente como adyuvantes en procedimientos quirúrgicos, diagnósticos y de soporte ventilatorio mecánico para mantener la comodidad y la seguridad del paciente. A pesar de que son administrados por médicos capacitados, no se descarta la probabilidad de que ocurran efectos adversos, por lo que se vuelve indispensable valorar los fármacos que serán utilizados y la elección individualizada de acuerdo con cada paciente, además de conocer los efectos adversos según la dosis administrada (**Tabla 1**).<sup>2</sup>

**Tabla 1.** Comparación del número por millón de días de sedación requeridos para un evento cardiaco adverso serio a ocurrir entre grupos de sedantes

SCAE	Benzodiacepinas				Dexmedetomidina	Propofol
	Todas	Diazepam	Lorazepam	Midazolam		
Paro cardiaco	1.6	0.5	1.5	2.0	1.5	7.1
Arritmia ventricular	4.6	4.2	7.7	4.2	8.3	7.1
Arritmia supraventricular	14.3	2.1	14.3	25	25	100
Bradiarritmia	10	0	5	14.3	12.5	16.7
Patrón de ECG de Brugada	0	0	0	0	0	50
Prolongación del intervalo QTc	0	0	0	0	0	0
Infarto de miocardio	10.0	4.2	7.7	14.3	6.3	25
Ataque cardiaco	0	0	0	0	0	50
Falla cardiaca	20	0	0	14.3	6.3	25
Posible evento isquémico coronario	9.1	0	5	11.1	8.3	33.3
Total de SCAE	0.79	0.32	0.72	0.91	0.76	1.35

Frecuencia por 1'000,000 de días con exposición a sedante. Datos calculados como 1/incidencia de SCAE (expresado por 1'000,000 de días con exposición a sedantes). SCAE: evento cardiaco adverso serio; ECG: electrocardiograma; QTc: intervalo QT corregido.

Fuente: tomado de Duprey et al., 2019.<sup>2</sup>

En el análisis retrospectivo de los efectos adversos cardiovasculares graves (EACG) elaborado por Duprey y colaboradores se describió la incidencia de arritmias ventriculares con el uso de benzodiacepinas. Es sabido que tanto el diazepam parenteral como el lorazepam están formulados con propilenglicol, un excipiente conocido por su capacidad para provocar acidosis láctica y paro cardíaco cuando se administra en dosis elevadas, por lo que podría deducirse que ambos fármacos tendrían una incidencia semejante de causar EACG; sin embargo, el estudio realizado arrojó efectos similares entre midazolam y diazepam, con una incidencia duplicada de EACG en comparación con lorazepam, pese a que el midazolam pertenece a otro tipo de formulación. Por lo tanto, podría concluirse que es necesario valorar diversos factores, entre ellos los medicamentos agregados que puedan potenciar los efectos de las benzodiacepinas, las comorbilidades en el paciente y su contribución a desencadenar efectos adversos.<sup>2</sup>

## BENZODIACEPINAS, SALUD MENTAL Y MÁS

### MAYOR BENEFICIO QUE RIESGO

Las benzodiacepinas desempeñan un papel importante en la salud mental, pues suelen utilizarse para tratar algunos trastornos como insomnio, depresión y ansiedad;<sup>3</sup> trastornos que, por sí solos o por el estrés persistente o intenso añadido, generan alteraciones a nivel cardiovascular (precipitar un infarto, descompensar un cuadro de insuficiencia cardíaca o de enfermedad coronaria estable, así como desencadenar arritmias).

Para el trastorno de depresión, la American Heart Association (AHA) realizó en 2014 una extensa búsqueda de estudios y metaanálisis para establecer alguna relación entre la depresión y los eventos cardiovasculares. Encontró que, aunque pocos estudios han investigado sistemáticamente esta relación, los resultados han sido mixtos, lo que sugiere a la depresión como un factor de riesgo de mortalidad cardíaca después de sufrir síndrome coronario agudo.<sup>4</sup>

Por otro lado, en pacientes con ansiedad y depresión, Vicario y colaboradores<sup>5</sup> encontraron conductas asociadas con el sedentarismo y consumo desmedido de tabaco que, por sí solas, ya representan un factor de riesgo cardiovascular (**Tabla 2**).<sup>5,6</sup> Debido a lo anterior, es de vital importancia iniciar el tratamiento de forma oportuna, pues este tipo de pacientes acuden más veces a los servicios de emergencia por referir síntomas muy similares a aquellos que desarrollan eventos cardiovasculares (palpitaciones, elevación de la presión arterial u opresión precordial),<sup>5</sup> por lo que reducir la incidencia de estos trastornos podría ser benéfico para disminuir los EACG.

Las benzodiacepinas suelen emplearse como tratamiento de primera línea para la ansiedad y sus trastornos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, dependiendo de la situación específica,<sup>6</sup> ya que pueden, incluso, traer otro tipo de beneficios; por ejemplo, el diazepam y el zolpidem (análogo de benzodiacepina) también limitan el tamaño de un infarto cerebral.

**Tabla 2.** Características clínicas y demográficas del estudio de Vicario et al.<sup>5</sup>

Variable	Total (%-n)	Femenino	Masculino	Valor de p
Edad (años-media±DE)	60.2±14	58.03±14.4	62.9±13.06	<0.0001
≤40 años	10.8(357)	70(250)	29.9(107)	<0.0001
41-50	24.9(471)	66.2(312)	33.7(159)	<0.0001
51-60	21.8(775)	57.9(449)	42(326)	<0.0001
61-70	29.7 (1054)	51(538)	48.9(516)	0.33
≥71	24.9(885)	44.1(391)	55.8(494)	<0.0001
Sexo		54.7(1940)	45.2(1602)	<0.0001
<b>Factores de riesgo vascular</b>				
Hipertensión	38.4(1362)	32.3(627)	45.8(735)	<0.0001
Diabetes	10(355)	6.3(124)	14.4(231)	<0.0001
Dislipidemia	14.6(518)	15(292)	14.1(226)	0.42
Fumador	7(251)	8.2(160)	5.6(91)	<0.01
Sedentario	70.4(2497)	71.8(1393)	68.9(1104)	0.06
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>				
Enfermedad coronaria	17(605)	6.4(125)	29.9(480)	<0.0001
Infarto al miocardio	5.1(184)	1.3(27)	9.8(157)	<0.0001
Cirugía de revascularización miocárdica	7.5(266)	2.7(54)	13.2(212)	<0.0001
Angioplastia transluminal coronaria/stent	9.9(351)	3.3(65)	17.8(286)	<0.0001
Fibrilación auricular	4.4(157)	3.2(63)	5.8(94)	<0.002
Ataque cerebrovascular	1.5(54)	1.2(24)	1.8(30)	0.12
<b>Trastornos conductuales</b>				
Ansiedad (probable)	16.3(580)	18.8(366)	13.3(214)	<0.0001
Ansiedad (caso)	13.5(480)	17.7(345)	8.4(135)	<0.0001
Depresión (probable)	17.9(636)	20(388)	15.4(248)	<0.0001
Depresión (caso)	16.7(592)	19.1(372)	13.7(220)	<0.0001

Los valores son porcentajes y las frecuencias absolutas se indican entre paréntesis. El valor de p corresponde a sexo femenino vs. masculino.

Fuente: tomado y modificado de Vicario et al., 2021.<sup>5</sup>

En un estudio español realizado entre 2001 y 2017, en el que se dio seguimiento a 2,139 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y antecedente de haber utilizado por lo menos durante un mes alguna benzodiacepina (alprazolam, lorazepam o diazepam), se encontró que la tasa de mortalidad disminuyó en 15%.<sup>6</sup> Lo anterior sugiere que, en presencia de ICC, las benzodiacepinas contribuyen a reducir el estrés, la ansiedad, el insomnio y la sobrecarga alostática, evitando el desgaste y deterioro que ocurre como consecuencia de la presencia constante de factores estresantes.

De manera similar, Wu y colaboradores encontraron que las benzodiacepinas se asociaron de forma independiente con un menor riesgo de mortalidad cardiaca y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes después de un nuevo infarto de miocardio. Lo interesante es que esta asociación se encontró, sobre todo, en pacientes que recibieron dosis pequeñas a medianas, en comparación con aquellos que recibieron dosis altas. Asimismo, los autores mencionaron que las dosis bajas a moderadas de benzodiacepinas concomitantes al tratamiento habitual parecen ser útiles en el tratamiento de isquemia miocárdica silente, angina, hipertensión esencial e insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes con ansiedad comórbida.<sup>6</sup>

## ¿MAYOR RIESGO QUE BENEFICIO?

Por otro lado, es importante considerar algunos aspectos esenciales en la valoración del paciente, pues existen algunas características inherentes que podrían no favorecer su tratamiento con benzodiacepinas, esto debido a que se ha demostrado parcialmente que los pacientes que utilizan estos fármacos con fines hipnóticos y ansiolíticos pueden presentar un incremento en el riesgo de mortalidad, principalmente por suicidio, pues el tratamiento puede afectar el juicio y promover así algunas conductas suicidas.<sup>6,7</sup>

Las benzodiacepinas son relativamente seguras cuando se usan solas y por periodos intermitentes; el uso a largo plazo de estos fármacos puede conducir a la dependencia física y al desarrollo de trastornos del estado de ánimo. De igual manera, es importante enfatizar que su combinación con otros tipos de medicamentos, como los opioides, pueden conducir a un incremento en el riesgo de muerte por sobredosis.<sup>8,9</sup> Sin embargo, es importante mencionar que los pacientes que utilizaron de forma indebida o abusaron de la combinación opioide-benzodiacepina no perdieron la facultad para pedir ayuda, contrario a aquellos que abusaron de los opioides, cuyos efectos adversos imposibilitaron un grito de auxilio.<sup>7</sup>

## INSUFICIENCIA CARDIACA, EPISODIO CON DELIRIO

Los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen ser pacientes geriátricos que cursan, también, con insomnio o depresión, cuya prescripción de tratamiento suele ser, en diversas ocasiones, benzodiacepinas ansiolíticas.<sup>10</sup> Aquellos pacientes que cursan a la par con insuficiencia cardiaca descompensada corren el riesgo de desarrollar delirio, definido este como un cambio agudo en la cognición, alteración de la conciencia y deterioro de la atención que fluctúa con el tiempo, lo cual resulta en un factor agregado para la morbimortalidad de

insuficiencia cardíaca y pacientes con algún trastorno mental, ya que requieren un mayor número de días de estancia intrahospitalaria.

Un estudio realizado por Kei y colaboradores entre 2015 y 2019 demostró que aquellos pacientes hospitalizados, pero que no presentaron delirio, requirieron de 21 a 27 días en promedio de estancia, mientras que aquellos que sí desarrollaron delirio, permanecieron en el hospital hasta 81 días, lo que ocurrió en alrededor de 35% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Es indispensable detectar con qué se asocia este padecimiento, a fin de realizar una búsqueda intencionada al momento de elaborar la historia clínica e identificar los riesgos, que se relacionan sobre todo con sexo masculino, mayoría de edad, menor índice de masa corporal, menor tasa de filtración glomerular, depresión, demencia, ventilación mecánica y uso de benzodicepinas ansiolíticas.<sup>10</sup>

Resulta sumamente llamativo que el tratamiento de la depresión y ansiedad por benzodicepinas se asocie precisamente con el delirio; sin embargo, se sabe que, en ocasiones, su uso no suele estar regulado de manera adecuada, puesto que las dosis podrían ser mayores a las ideales para el paciente. No obstante, en la búsqueda por disminuir este factor, pueden considerarse otras opciones análogas, como los agonistas de los receptores de benzodicepinas, con posología de una vez al día, por lo que el margen de error podría ser menor y menos azaroso.

## CONCLUSIONES

Las benzodicepinas son ampliamente utilizadas en pacientes sometidos a cirugía, soporte ventilatorio o estado crítico, así como en pacientes con frecuentes comorbilidades, en particular hipertensión, diabetes y tabaquismo, lo que aumenta el riesgo de los efectos indeseables cardiovasculares, principalmente en hombres. Esta población tiene habitualmente un mayor porcentaje de enfermedad isquémica (historia de infarto y revascularización miocárdica), por lo que, en personas con estas comorbilidades, la insuficiencia cardíaca es frecuente, sobre todo en pacientes de edades avanzadas. Además, la necesidad de hospitalizaciones frecuentes y/o prolongadas por se predisponen al desarrollo de delirio, con mayor frecuencia en pacientes geriátricos, en quienes suelen emplearse estos fármacos.

Por otro lado, dosis menores o moderadas de benzodicepinas por lapsos breves son útiles y seguras. Algunas de estas, como alprazolam, lorazepam o diazepam, reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca por isquemia silente, angina o infarto miocárdico en pacientes con ansiedad o depresión. Por último, debe recalarse que no se recomienda su empleo junto con opiáceos.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 ed. México: Mc Graw-Hill, 2019.
2. Duprey MS, Al-Qadheeb NS, O'Donnell N et al. Serious cardiovascular adverse events reported with intravenous sedatives: a retrospective analysis of the Med-Watch Adverse Event Reporting System. *Drugs Real World Outcomes*. 2019;6(3):141-149.
3. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F et al. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1475-1484.
4. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-1369.
5. Vicario A, Fernández R, Enders J et al. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia covid-19. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021;49(3):120-131.
6. Balon R, Rafanelli C, Sonino N. Benzodiazepines: A valuable tool in the management of cardiovascular conditions. *Psychother Psychosom*. 2018;87(6):327-330.
7. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs - A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;50(6):520-533.
8. Cosci F, Guidi J, Balon R, Fava GA. Clinical methodology matters in epidemiology: not all benzodiazepines are the same. *Psychother Psychosom*. 2015;84(5):262-264.
9. Calcaterra SL, Severtson SG, Bau GE et al. Trends in intentional abuse or misuse of benzodiazepines and opioid analgesics and the associated mortality reported to poison centers across the United States from 2000 to 2014. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(11):1107-1114.
10. Kawada K, Fukuda H, Kubo T et al. Added value of anxiolytic benzodiazepines in predictive models on severe delirium in patients with acute decompensated heart failure: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250372.