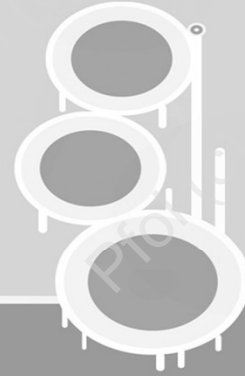


USO RACIONAL DE LAS BENZODIACEPINAS Más Allá de su Eficacia – Actualización 2025



Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Universidad CES
Universidad EAFIT
Medellín, Colombia

1

Epidemiología de los Trastornos de Ansiedad

- **Prevalencia en la vida para el TAG (3.7%):¹**
 - países de altos ingresos = 5.2% y 4.1% (Francia = 6.2%; EUA = 7.8%)
 - países de medios y bajos ingresos = 1.8% y 1.5% (Colombia = 1.9% [Medellín = 3.8%]; Brasil = 5.1%)
- **Prevalencia en la vida de ataques de pánico = 13.2% (AP recurrentes = 66.5%) [Colombia = 12.5%]. Prevalencia de trastorno de pánico = 1.7% [Colombia = 1.3%].²**
- **Prevalencia en la vida de T.A. social = 4% [Colombia = 5% vs. EUA = 12.1%].³**
- **Prevalencia en la vida de T.E.P. T. = 2.5% [Colombia = 0.5% vs. EUA = 3.4%].⁴**

1. Ruscio Am et al. JAMA Psychiatry 2017;74:465-475; 2. de Jonge P et al. Depress Anxiety 2016;33:1155-1177; 3. Stein DJ et al. BMC Med 2017;15: 143; 4. Bromet EJ et al. Psychol Med 2017; 47: 227-241

© Pfol 2024

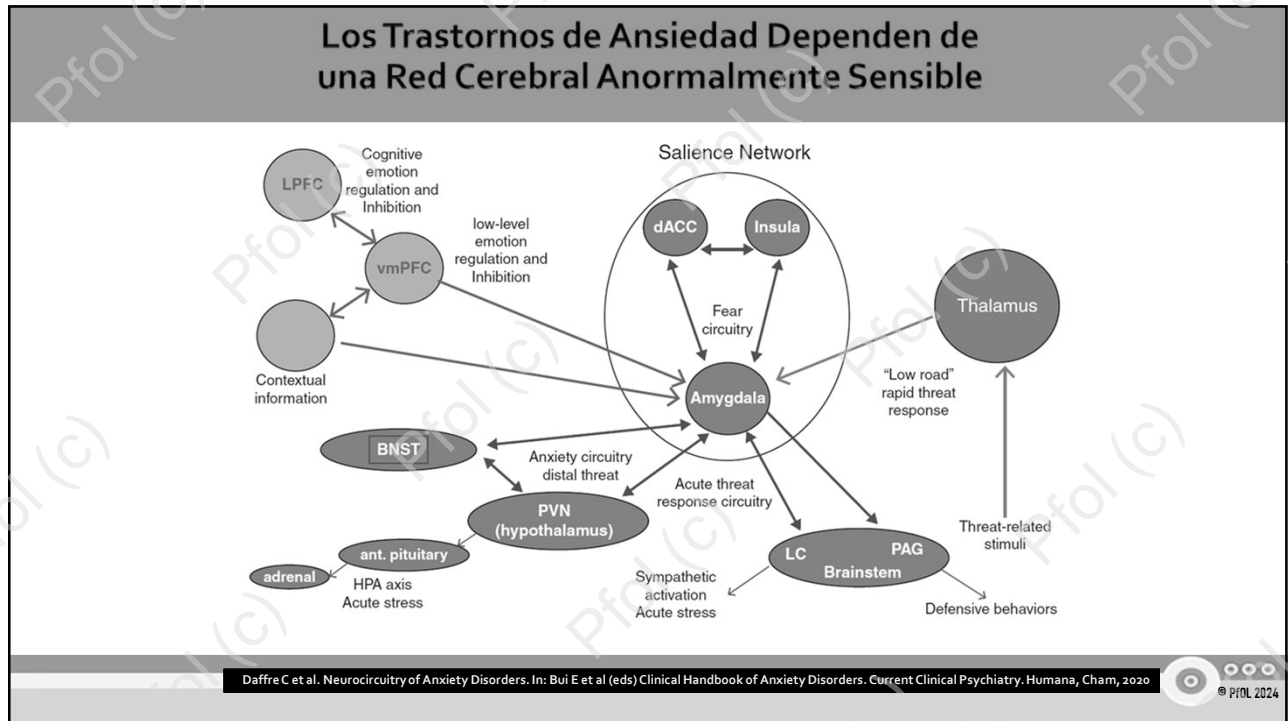
4

1 Etiopatogenia y Definición de los Trastornos de Ansiedad

- 2 Farmacocinética y Clasificación de las Benzodiazepinas
- 3 Mecanismo de Acción de las Benzodiazepinas
- 4 Indicaciones de las Benzodiazepinas
- 5 Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiazepinas

© Pfol 2024

5



8

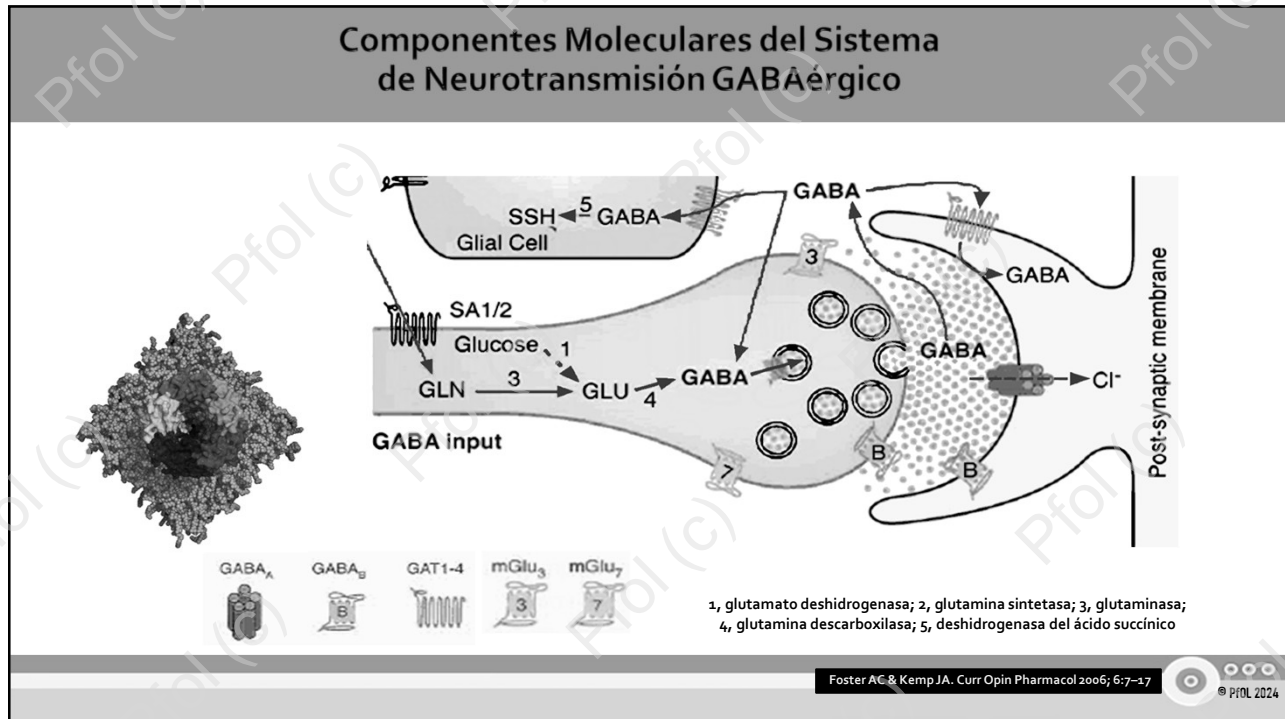
Funcionamiento Neuroquímico en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Molécula	TEPT	T. Pánico	F. social	TOC	TAG
GABA	↓	↓		↓	↓
Glutamato	↑	↑	↑	↑	↑
Dopamina	↑		↓	↓	
Serotonina	↓	↓	↓	↓?	↓
Noradrenalina	↑	↑	↑?		
CCK		↑?			↑
CRF - cortisol	↓	↑	↑		↑?
NPY	↓				↓?

Estudios con espectroscopía RM y/o niveles en LCR

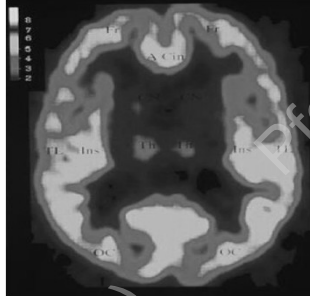
Mathew SJ et al. Am J Med Gen Part C 2008;148C:89-98; Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891 © Pfol 2024

11

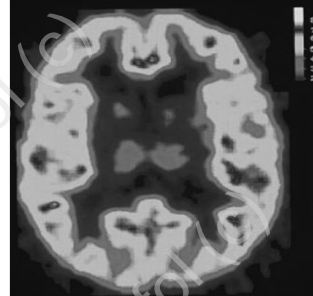


12

Disminución en los Sitios de Unión a Receptores BZDs en Pacientes con Trastorno de Pánico



Antes del Tratamiento



Después del Tratamiento

Este estudio de PET mostró una reducción en los sitios de unión a r. de BZD en pacientes con T. de pánico, siendo la corteza orbitofrontal y la ínsula las áreas más afectadas.¹

- TP → densidad significativamente menor de r. BZD en plaquetas.²
- La administración de diazepam en pacientes con trastornos de ansiedad restauró la densidad de r. BZD.³
- los pacientes con ansiedad patológica tienen respuestas anómalas a los fármacos que se unen específicamente a estos receptores y tienen un número reducido de receptores de benzodiazepinas en áreas clave del cerebro que regulan las respuestas de ansiedad.⁴

1. Malizia AL et al. Arch Gen Psychiatry 1998;55:715-720; 2. Pini S et al. Psychopharmacology (Berl) 2005;184:407-411; 3. Ferrarese C et al. Acta Psychiatr Scand 1990;82:169-73; 4. Roy-Byrne PP. J Clin Psychiatry 2005;66 (Suppl 2):14-20

© Pfol 2024

13

Efecto de las BZDs sobre el Eje HPA

- El eje HPA también está regulado por el GABA a través de neuronas hipofisiotrópicas CRH en el núcleo hipotalámico parvocelular (PVN).
- Las proyecciones GABAérgicas de áreas corticales y límbicas al PVN pueden ser activadas o inhibidas por el sistema glutamatérgico o GABAérgico
- El papel inhibitorio del hipocampo en la regulación del eje HPA es en parte, mediado por proyecciones GABAérgicas del subículo ventral al PVN
- Las BZD disminuyen los niveles de cortisol en voluntarios sanos y pacientes deprimidos de una manera dependiente de la dosis al inhibir el eje HPA
- El alprazolam disminuye concentraciones de CRH en el locus coeruleus
- Tanto lorazepam como clonazepam han demostrado revertir el comportamiento ansioso en ratas debido al efecto inhibitorio sobre el Eje HPA, mediado por la supresión de la actividad de CRH.

Tafet GE & Nemeroff CB. Front Psychiatry 2020;11:443

© Pfol 2024

15

2 Farmacocinética y Clasificación de las Benzodiazepinas

- 1 Etiopatogenia y Definición de los Trastornos de Ansiedad
- 3 Mecanismo de Acción de las Benzodiazepinas
- 4 Indicações de las Benzodiazepinas
- 5 Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiazepinas

© Pfol 2024

16

Estructura Química de las Benzodiazepinas (Clonazepam)

Anillo bencénico (A) + anillo diazepínico (B)

e.g. CH₃
Methyl substituent shows the highest increase in activity and bulky substituents such as a phenyl group lead to loss of activity
Triazolo analogs tend to show a significantly higher activity

e.g. CH₃
Decisive effect on the activity

e.g. NO₂ Cl Br
Activity increase with electron withdrawing substituent

e.g. OH CH₃
Substituent leads to an decrease in activity

e.g. F Cl
Halogen substituents in *ortho*-position lead to significantly enhanced activity

* Substitutions at C-6, C-8, and C-9 lower the activity

Phenyl ring at C-5 position seems to be the best option with only pyridyl derivatives showing remarkable activity

Substituents exhibit strong steric repulsion at the GABA_A receptor

Moosmann B & Auwärter V. Handb Exp Pharmacol 2018;252:383-410
© Pfol 2024

17

Clasificación de las Benzodiazepinas

Drug	Protein Binding (%)	Half-Life Range (hr)	Major Active Metabolites (half-life in hr)	Time to Peak Plasma Concentration (hr)	Binding Affinity
<i>Long half-life</i>					
Chlordiazepoxide (Librium)	Very high (96)	5-30	Desmethylchlordiazepoxide (18) Demoxepam (14-95) Desmethyl diazepam (40-120) Oxazepam (5-15)	0.5-4	... 5.58
Diazepam (Valium)	Very high (98)	20-80	Desmethyl diazepam (40-120) Temazepam (8-15) Oxazepam (5-15)	1-2 (Injection: intravenous, within 0.25)	9.57 23.50
<i>Short to intermediate half-life</i>					
Alprazolam (Xanax)	High (80)	6.3-26.9	None	1-2	4.24
Bromazepam (Lectopam)	High (70)	8-19	None	1-4	...
Clonazepam (Klonopin)	High (85)	18-50	None	1-2	0.51
Lorazepam (Ativan)	High (85)	10-20	None	1-6 (Intramuscular, 1-1.5; sublingual, 1)	1.64
Oxazepam (Serax)	Very high (97)	5-15	None	1-4	11.53
Triazolam (Halcion)		2-5	None	1-2	0.47

Adaptado de Griffin CE 3rd et al. Ochsner J 2013;13:214-23 © Pfol 2024

20

Farmacocinética de las Benzodiazepinas

Group	Medication	Metabolism	Cytochrome P450 (CYP enzyme(s))	Half-life (t _{1/2}), hours ^a
Desmethyldiazepam	Diazepam	Oxidation	2C19, 3A4	26-50
	Bromazepam ^{XUS}	Oxidation	3A4, 2C19	1-5
	Clorazepate	Oxidation	3A4	40-50
	Prazepam ^{DISC}	Oxidation	2C19, 3A4	>21
	Chlordiazepoxide	Oxidation	3A4	>21 (24-48)
Desalkylflurazepam	Flurazepam	Oxidation	2C19, 3A4	40-120 ^b
	Clonazepam	Oxidation	3A4	24-56 (17-60)
Triazolobenzodiazepine	Triazolam	Oxidation	3A4	2-4 (1.5-5.5)
	Alprazolam	Oxidation	3A4	10-15 (6-27)
	Estazolam	Oxidation	3A4	18
Imidazobenzodiazepine	Midazolam	Oxidation	3A4	1-3 (1.8-6.4)
	Thienodiazepine			
Thienodiazepine	Brotizolam ^{XUS}	Oxidation	3A4	4-8
	Nitrazepam ^{XUS}	Reduction	3A4, 2D6	20-50
	Flunitrazepam ^{XUS}	Reduction	2C19, 3A4	10-25
Oxazolobenzodiazepine	Oxazepam	Glucuronidation	NA	5-15
	Lorazepam	Glucuronidation	NA	10-20
	Temazepam	Glucuronidation	NA	6-16 (3.5-18.4)

Note. DISC=Product is FDA approved but all approved generic and brand name products have been discontinued (per the FDA Orange Book [U.S. Food and Drug Administration 2023]); NA=not applicable; XUS=Product not FDA approved at present (August 2023).
^a Apparent half-life can be dosage form-dependent for sustained- and delayed-release products. Also, half-life may be longer in the setting of overdose, in the presence of other compounds that can inhibit elimination enzyme activity, in the context of impaired organ function, and in other circumstances/settings.
^b For flurazepam, parent drug 2.3 hours; metabolite 74-113 hours.
 Source: Hiemke et al 2018; Lexicomp 2022.

Textbook of Psychopharmacology, Sixth Edition 2024, Chapter 22 © Pfol 2024

21

3 Mecanismo de Acción de las Benzodiazepinas

- 1 Etiopatogenia y Definición de los Trastornos de Ansiedad
- 2 Farmacocinética y Clasificación de las Benzodiazepinas
- 4 Indicaciones de las Benzodiazepinas
- 5 Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiazepinas

© Pfol 2024

23

Sitios de Unión al Complejo del Ácido γ -Aminobutírico (GABA-A)

The diagram illustrates the GABA-A receptor complex embedded in a lipid bilayer. It shows subunits α , β , γ , and δ . A chloride ion (Cl^-) is shown entering the channel. Benzodiazepines (BZDs) bind to the α subunit, and GABA binds to the γ subunit. The extracellular and intracellular sides are labeled.

Subunits
α (1-6)
β (1-3)
γ (1-3)
δ
ρ (1-2)
(other?)

BZ1 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) [60%]:
efecto sedativo, miorelajante,
anticonvulsivante y amnésico

BZ2 ($\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$) [15-20%]:
efecto ansiolítico

Rudolph U & Möhler H. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:483-507; Chagraoui A et al. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2016;71:189-202

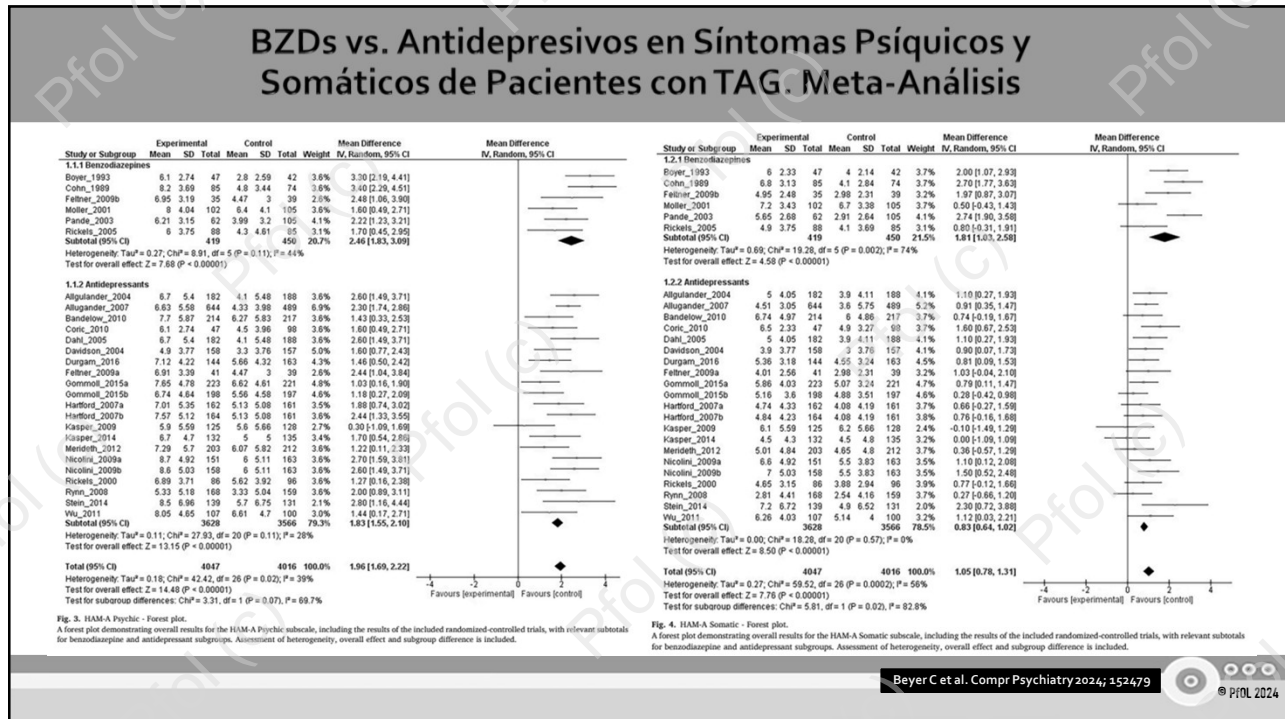
© Pfol 2024

24

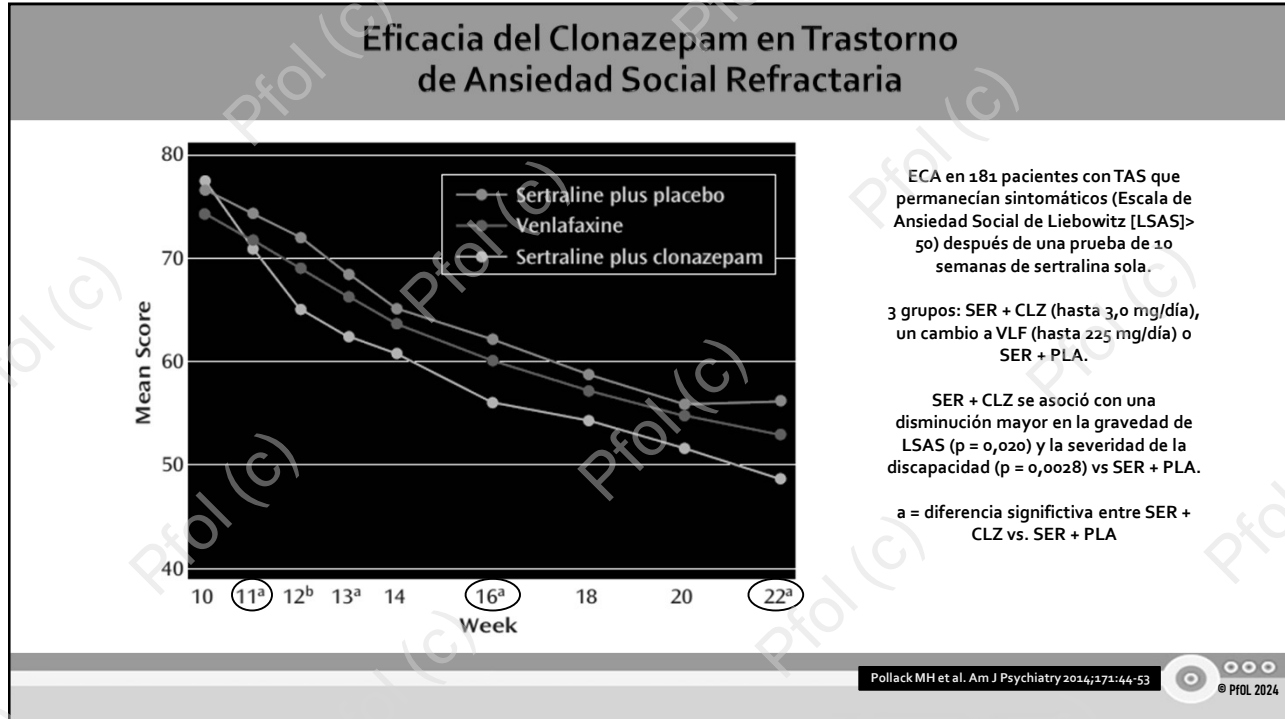
4 Indicaciones de las Benzodiacepinas

- 1 Etiopatogenia y Definición de los Trastornos de Ansiedad
- 2 Farmacocinética y Clasificación de las Benzodiacepinas
- 3 Mecanismo de Acción de las Benzodiacepinas
- 5 Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiacepinas

27



37



42

Eficacia (Remisión) y Aceptabilidad de Diversos Tratamientos para el Trastorno de Pánico

Risk ratio (95% confidence interval)

Placebo	1.51 (0.43 to 5.34)	-	-	1.29 (0.81 to 2.06)	1.27 (1.12 to 1.45)	1.38 (1.26 to 1.50)	1.10 (0.72 to 1.68)	1.30 (1.00 to 1.69)	0.75 (0.39 to 1.43)	1.47 (1.36 to 1.60)	1.39 (1.26 to 1.54)
0.82 (0.40 to 1.67)	SSRI+β2D	-	-	0.85 (0.22 to 3.27)	0.84 (0.24 to 2.98)	0.91 (0.26 to 3.20)	0.73 (0.19 to 2.75)	0.86 (0.24 to 3.09)	0.49 (0.12 to 2.03)	0.97 (0.28 to 3.44)	0.92 (0.26 to 3.25)
0.52 (0.17 to 1.59)	0.63 (0.17 to 2.38)	TCA+β2D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.57 (0.10 to 3.34)	0.70 (0.10 to 4.61)	1.10 (0.14 to 8.89)	NaSSA	-	-	-	-	-	-	-	-
0.70 (0.33 to 1.47)	0.85 (0.31 to 2.38)	1.35 (0.35 to 5.17)	1.23 (0.18 to 8.32)	NRI	0.98 (0.61 to 1.59)	1.06 (0.67 to 1.69)	0.85 (0.46 to 1.59)	1.00 (0.59 to 1.70)	0.8 (0.25 to 1.28)	1.14 (0.71 to 1.82)	1.07 (0.67 to 1.73)
0.81 (0.56 to 1.18)	1.00 (0.45 to 2.20)	1.57 (0.48 to 5.11)	1.43 (0.24 to 8.70)	1.17 (0.51 to 2.69)	SNRI	1.08 (0.95 to 1.24)	0.86 (0.56 to 1.34)	1.02 (0.77 to 1.35)	0.58 (0.30 to 1.14)	1.16 (1.00 to 1.34)	1.09 (0.93 to 1.28)
0.92 (0.77 to 1.10)	1.12 (0.56 to 2.24)	1.77 (0.57 to 5.48)	1.62 (0.28 to 9.39)	1.32 (0.62 to 2.81)	1.13 (0.76 to 1.67)	SSRI	0.80 (0.52 to 1.22)	0.94 (0.73 to 1.21)	0.54 (0.28 to 1.05)	1.07 (0.96 to 1.19)	1.01 (0.89 to 1.14)
1.79 (0.97 to 3.31)	2.19 (0.86 to 5.60)	3.46 (0.98 to 12.25)	3.15 (0.48 to 20.47)	2.57 (0.98 to 6.75)	2.20 (1.08 to 4.50)	1.95 (1.03 to 3.68)	Buspirone	1.18 (0.72 to 1.93)	0.68 (0.31 to 1.47)	1.34 (0.88 to 2.03)	1.26 (0.83 to 1.92)
0.99 (0.49 to 2.02)	1.22 (0.45 to 3.30)	1.92 (0.52 to 7.09)	1.75 (0.26 to 11.71)	1.43 (0.51 to 3.98)	1.22 (0.55 to 2.71)	1.08 (0.53 to 2.22)	0.56 (0.22 to 1.40)	MAOI	0.57 (0.28 to 1.16)	1.13 (0.86 to 1.49)	1.07 (0.81 to 1.41)
0.81 (0.23 to 2.81)	0.99(0.24 to 4.16)	1.57 (0.29 to 8.35)	1.43 (0.16 to 12.40)	1.16 (0.27 to 4.96)	1.00 (0.27 to 3.64)	0.88 (0.25 to 3.10)	0.45 (0.11 to 1.81)	0.82 (0.20 to 3.40)	β blocker	1.96 (1.03 to 3.77)	1.86 (0.96 to 3.60)
0.46 (0.37 to 0.58)	0.57 (0.27 to 1.20)	0.90 (0.29 to 2.78)	0.82 (0.14 to 4.86)	0.67 (0.31 to 1.45)	0.57 (0.37 to 0.87)	0.51 (0.37 to 0.67)	0.26 (0.14 to 0.49)	0.47 (0.22 to 0.97)	0.57 (0.16 to 2.02)	β2D	0.94 (0.85 to 1.05)
0.71 (0.58 to 0.88)	0.87 (0.42 to 1.82)	1.38 (0.46 to 4.15)	1.26 (0.21 to 7.43)	1.03 (0.47 to 2.22)	0.88 (0.58 to 1.33)	0.78 (0.61 to 0.99)	0.40 (0.21 to 0.74)	0.72 (0.36 to 1.45)	0.88 (0.25 to 3.10)	1.54 (1.19 to 1.99)	TCA

Chawla N et al. BMJ 2022;376:e066084 © PFOI 2024

44

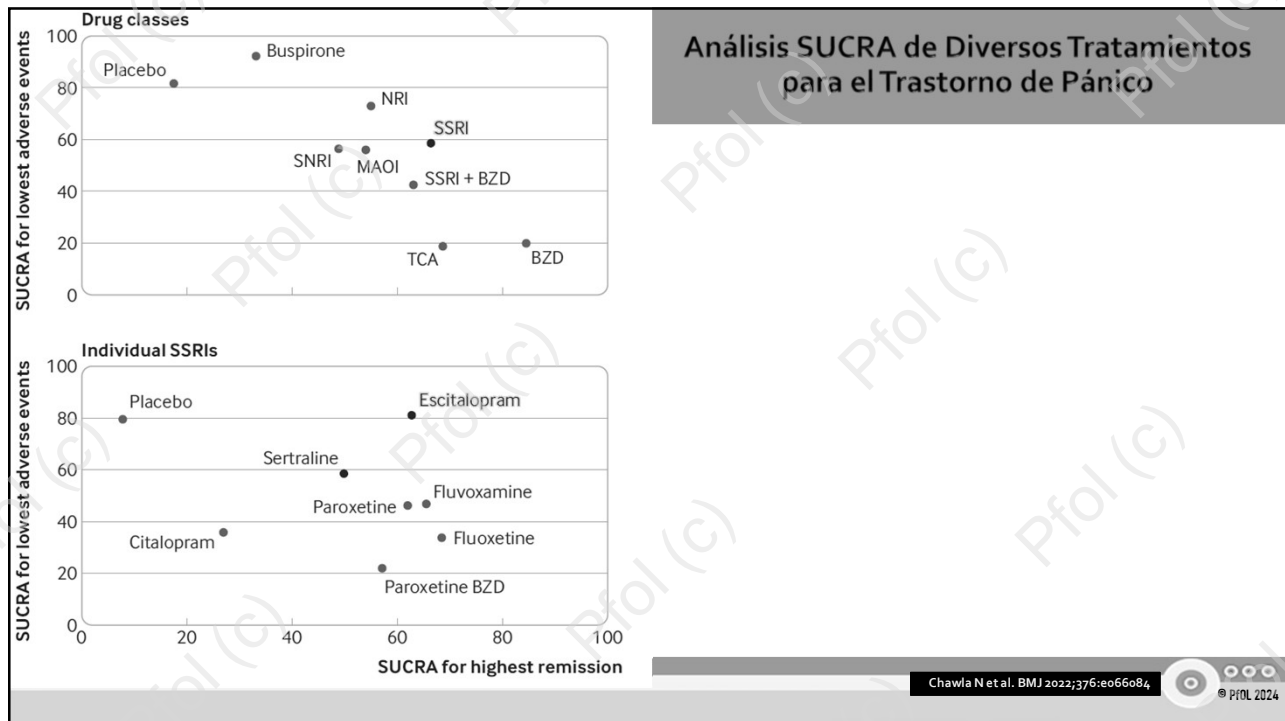
Eficacia (Cambio en la HAMA y la HAMD) de Diversos Tratamientos para el Trastorno de Pánico

Standardised mean difference (95% confidence interval)

Placebo	-3.00 (-4.86 to -1.13)	-0.77 (-2.44 to 0.91)	-1.29 (-2.98 to 0.41)	-0.73 (-2.56 to 1.10)	-0.31 (-1.45 to 0.82)	-0.88 (-1.32 to -0.44)	-0.37 (-1.38 to 0.64)	-0.41 (-1.32 to 0.49)	-0.86 (-1.99 to 0.26)	-0.79 (-1.25 to -0.34)	-0.65 (-1.18 to -0.12)
-2.51 (-3.92 to -1.11)	SSRI+ β blocker	2.23 (-0.20 to 4.66)	1.71 (-0.79 to 4.21)	2.27 (-0.27 to 4.81)	2.68 (0.50 to 4.86)	2.12 (0.30 to 3.93)	2.63 (0.52 to 4.74)	2.59 (0.56 to 4.61)	2.13 (-0.04 to 4.30)	2.20 (0.29 to 4.11)	2.35 (0.44 to 4.26)
-0.14 (-1.29 to 1.00)	2.37 (0.68 to 4.06)	SSRI+BZD	-0.52 (-2.38 to 1.84)	0.04 (-2.36 to 2.44)	0.45 (-1.57 to 2.48)	-0.11 (-1.73 to 1.50)	0.40 (-1.54 to 2.35)	0.36 (-1.49 to 2.21)	-0.10 (-2.11 to 1.91)	-0.03 (-1.75 to 1.70)	0.12 (-1.61 to 1.85)
-	-	-	TCA+BZD	0.56 (-1.91 to 3.03)	0.97 (-1.06 to 3.01)	0.41 (-1.31 to 2.12)	0.92 (-1.01 to 2.85)	0.88 (-1.03 to 2.78)	0.42 (-1.60 to 2.44)	0.49 (-1.24 to 2.23)	0.64 (-0.97 to 2.25)
-0.01 (-1.39 to 1.37)	2.50 (0.65 to 4.36)	0.13 (-1.54 to 1.81)	-	NRI	0.41 (-1.74 to 2.57)	-0.15 (-1.93 to 1.62)	0.36 (-1.72 to 2.44)	0.32 (-1.67 to 2.31)	-0.14 (-2.28 to 2.01)	-0.07 (-1.94 to 1.81)	0.08 (-1.80 to 1.99)
-	-	-	-	-	SNRI	-0.57 (-1.78 to 0.65)	-0.05 (-1.57 to 1.47)	-0.10 (-1.55 to 1.35)	-0.55 (-2.15 to 1.05)	-0.48 (-1.70 to 0.74)	-0.33 (-1.59 to 0.92)
-0.66 (-1.11 to -0.20)	1.86 (0.53 to 3.18)	-0.51 (-1.57 to 0.54)	-	-0.65 (-1.95 to 0.65)	-	SSRI	0.52 (-0.57 to 1.60)	0.47 (-0.43 to 1.37)	0.02 (-1.18 to 1.21)	0.09 (-0.51 to 0.68)	0.23 (-0.37 to 0.83)
-0.36 (-1.03 to 0.31)	2.15 (0.62 to 3.69)	-0.22 (-1.52 to 1.09)	-	-0.35 (-1.86 to 1.16)	-	0.30 (-0.47 to 1.07)	Buspirona	-0.05 (-1.39 to 1.30)	-0.50 (-1.98 to 0.99)	-0.43 (-1.48 to 0.62)	-0.28 (-1.35 to 0.79)
-0.33 (-1.00 to 0.35)	2.19 (0.68 to 3.70)	-0.18 (-1.46 to 1.09)	-	-0.32 (-1.81 to 1.17)	-	0.33 (-0.39 to 1.05)	0.03 (-0.91 to 0.97)	MAOI	-0.45 (-1.89 to 0.99)	-0.38 (-1.39 to 0.62)	-0.24 (-1.26 to 0.78)
-0.48 (-1.43 to 0.47)	2.04 (0.35 to 3.72)	-0.34 (-1.82 to 1.15)	-	-0.47 (-2.14 to 1.20)	-	0.18 (-0.86 to 1.22)	-0.12 (-1.25 to 1.02)	-0.15 (-1.31 to 1.01)	β blocker	0.07 (-1.02 to 1.16)	0.22 (-1.01 to 1.44)
-0.75 (-1.17 to -0.33)	1.77 (0.32 to 3.21)	-0.60 (-1.80 to 0.60)	-	-0.74 (-2.16 to 0.69)	-	-0.09 (-0.67 to 0.49)	-0.39 (-1.10 to 0.32)	-0.42 (-1.20 to 0.36)	-0.27 (-1.22 to 0.68)	BZD	0.15 (-0.50 to 0.79)
-0.70 (-1.18 to -0.22)	1.81 (0.40 to 3.22)	-0.56 (-1.72 to 0.60)	-	-0.69 (-2.08 to 0.70)	-	-0.04 (-0.53 to 0.44)	-0.34 (-1.08 to 0.40)	-0.37 (-1.16 to 0.41)	-0.22 (-1.27 to 0.82)	0.05 (-0.53 to 0.62)	TCA

Chawla N et al. BMJ 2022;376:e066084 © PFOI 2024

45



46

Reconsiderando el Uso de Benzodiazepinas en Trastornos de Ansiedad

- Condiciones donde las benzodiazepinas son ineficaces para los síntomas centrales de la condición:
 - Trastorno obsesivo-compulsivo
 - Trastorno de estrés postraumático
 - **Trastornos psicósomáticos (sensibilización central)**
 - Esquizofrenias
 - **Trastornos depresivos NO ansiosos (~35%)**
 - Mantenimiento de los Trastornos bipolares SIN ansiedad
 - Trastornos del movimiento (exc. Acatisia)
 - **Trastorno en el control de impulsos (irritabilidad o agresividad paradójica)**
 - Trastorno de personalidad límite
 - Trastorno alimentarios
 - **Diagnósticos duales**

Dell'Osso B et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:1885-909

© Pfol 2024

57



Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiazepinas

- 1 Etiopatogenia y Definición de los Trastornos de Ansiedad
- 2 Farmacocinética y Clasificación de las Benzodiazepinas
- 3 Mecanismo de Acción de las Benzodiazepinas
- 4 Indicaciones de las Benzodiazepinas

© Pfol 2024

58

Eficacia y Tolerabilidad de BZDs + Antidepresivos en Ttnos de Ansiedad

Condición o EA	Clonazepam	Alprazolam	Lorazepam	P-value
<i>Eficacia</i>				
T. Pánico	45.3%	35.9%	14.6%	
T. A. Social	20.0%	10.9%	17.1%	
T. A. Generalizada	10.7%	20.3%	24.4%	
<i>Tolerabilidad</i>				
Total EAs	26.7%	48.4%	43.9%	<0.05
Somnolencia	9.3%	35.9%	14.6%	<0.001
Mareo	6.7%	9.4%	4.9%	NS
Alt. memoria	2.7%	10.9%	2.4%	NS

Wang S-M et al. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016;14:177-183 © PFOI 2024

59

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **SUICIDIO**
 - Pueden aumentar el riesgo de suicidio, pero en pacientes con alta impulsividad o agresión no tratada y depende de las dosis.¹ Un estudio cruzado muestra una asociación entre el uso reciente de BZDs e intento suicida (aOR=1,74; 1,69–1,78) y suicidio (aOR=1,45; 1,34–1,57) en pacientes con antecedentes psiquiátricos recientes.²
 - Un estudio de cohortes también encuentra una asociación con suicidio en hombres y mujeres con el uso de BZDs o hipnóticos Z. Los autores afirman que es probable que la confusión por indicación contribuya de manera importante al suicidio.³
- **DEPRESIÓN**
 - La combinación con antidepresivos reduce el riesgo de abandonar el tratamiento (RR=0,63;0,49-0,81) y aumenta la probabilidad de respuesta antidepresiva en las primeras 4 semanas (RR=1,38;1,15-1,66).⁴

1. Dodds TJ. Prim Care Companion CNS Disord 2017;19:1602037;2. Tournier M et al. Acta Psychiatr Scand 2023;148:233-241; 3. Kjaer Heier N et al. J Psychopharmacol 2025. Epub ahead of print; 4. Furukawa TA et al. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002026 © PFOI 2024

60

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DETERIORO COGNITIVO

- El uso a corto plazo de BZDs no perjudica la función cognitiva de los pacientes con TDM; por el contrario, en pacientes con TDM tratados con ADs + BZDs la velocidad de procesamiento de la información (DSCT) después del tratamiento agudo y al seguimiento de 1 año es mayor que con ADs solos ($p = 0.006$).¹
- En pacientes geriátricos no hay diferencias significativas entre usuarios de BZDs y no usuarios en 11 de 12 pruebas cognitivas.²
- El uso de dosis altas de BZDs en usuarios sin comorbilidad neurológica o psiquiátrica o dependencias empeoran todas las pruebas neurocognitivas (memoria verbal, visuoespacial, memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas).³

1. Yanping D et al. J Affect Disord 2019;256:1-7; 2. Hoiseith G et al. Pharmacopsychiatry 2013;46:209-13; Federico A et al. Neurol Sci 2017;38:137-142



64

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

- No hay evidencia de un mayor riesgo de demencia asociado con el uso de BZDs por hasta 3 meses y sin relación con las dosis.¹
- Respecto a usos más prolongados, la asociación positiva podría deberse a un sesgo de causalidad inversa ya que las principales indicaciones para las BZDs (trastornos del sueño, ansiedad) también pueden ser pródromos de la demencia.^{1,2}
- Un estudio prospectivo de 2 años en humanos encontró que los usuarios previos de BZDs (N = 15) tuvieron niveles de β -amiloide cortical inferiores en el frontal, cíngulo, parietal y temporal vs. no usuarios de BZDs (N = 15), después de controlar variables. No se encontraron diferencias en la función cognitiva global.³

1. Pariente A et al. CNS Drugs 2016;30:1-7; 2. Hung C-M et al. BMC Psychiatry 2018;18:38; Chung JK et al. Am J Geriatr Psychiatry 2016;24:1028-1039



67

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

(4). Estudio de casos y controles anidado (CCA) UK

- Las estimaciones previas sobre si la exposición a largo plazo a las BZDs aumenta el riesgo de demencia son contradictorias y están comprometidas por la dificultad de controlar los factores de confusión y por la causalidad inversa.
- El diseño del estudio CCA se utiliza frecuentemente cuando la exposición de interés es difícil o costosa de obtener y cuando el resultado es poco frecuente.
- No hubo asociación entre ninguna nueva prescripción de BZDs y demencia (aOR = 1.03; 1.00-1.07).

Richardson K et al. Am J Epidemiol 2019;188:1228-1236

© Pfol 2024

70

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

(5). Estudio de casos y controles anidado (CCA) Dinamarca

- Estudio de cohorte y anidado de casos y controles de 235,465 pacientes >20 años con trastorno afectivo entre 1996 y 2015.
- Un total de 75.9% de los pacientes usaron BZDs o medicamentos Z. Durante la mediana de seguimiento de 6.1 años, 4.2% de los pacientes fueron diagnosticados con demencia.
- El uso de BZDs o fármacos Z no mostró asociación con la demencia después de múltiples ajustes. Los pacientes con el uso más elevado tenían las probabilidades más bajas de desarrollar demencia (OR = 0,83; 0,77-0,88).

Osler M & Jørgensen MB. Am J Psychiatry 2020; 177:497-505

© Pfol 2024

72

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (6). Estudio retrospectivo de cohortes (Cataluña)**

- La cohorte incluyó a todos los usuarios de BZD (N = 83,138) y no usuarios (N = 84,652) mayores de 45 años del CatSalut.
- El riesgo de demencia con el uso de BZDs no fue significativo (HRa = 1,01; 0,94-1,08). Sin embargo, sí se observó un mayor riesgo con las BZD de vida media corta a intermedia (HRa = 1,11; 1,04-1,20) y los fármacos Z (HRa = 1,20; 1,07-1,33) que con las BZDs de vida media intermedia a larga (HRa = 1,01; 0,94-1,08).
- Hubo un mayor riesgo de demencia incidente (HR = 1,23; 1,07-1,41) en pacientes que recibieron > 91 DDD en comparación con pacientes que recibieron < 90 DDD. El riesgo de demencia fue mayor en las mujeres.

Torres-Bondia F et al. Int J Neuropsychopharmacol 2022;25:261-268



73

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (6). Estudio de cohortes poblacional (EEUU) (n = 1959; ≥65 años)**

- reclutados en comunidades de bajo nivel socioeconómico.
- participantes eran cognitivamente normales al inicio del estudio
- La ingesta de BZDs se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve, pero no de desarrollar demencia.
- El efecto no se vio afectado por el genotipo APOE.

Teverovsky EG et al. Int Psychogeriatr 2024;36:142-148



74

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE LESIONES POR CAÍDAS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (1)

- La hospitalización de pacientes geriátricos por lesiones relacionadas con caídas se asoció significativamente al uso actual de BZDs (ORa = 1.32; 1.17-1.50).¹
- El riesgo de caídas se presenta más en usuarios crónicos (4,6%) que en intermitentes (3,2%) (HR = 1.13; 1.08-1.19).²
- Aún así, el riesgo de caídas con BZDs es similar o menor al de los ISRS (OR = 2.02).³
- La polifarmacia con hipnóticos Z también aumentó el riesgo (ORa = 1.65; 1.08-2.50).⁴
- Un estudio de casos (n = 2050) mostró una asociación más fuerte en el período previo al tratamiento que hasta 2 años luego de su inicio (IRR-longBZD = 3.30 vs. 2.02; IRR-shortBZD = 3.70 vs. 1.65; IRR-hipnóticosZ = 3.84 vs. 1.57).⁴

1. Yu NW et al. BMC Geriatr 2017;17:140; 2. Davies SJ et al. J Psychopharmacol 2022;36:460-469; 3. Seppala LJ et al. J Am Med Dir Assoc 2018;19:372.e1-e8; 4. Rozing MP et al. Acta Psychiatr Scand 2023;148:394-404



77

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE FRACTURAS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (2)

- Estudio de cohortes longitudinal de diseño cruzado para evaluación de efectos agudos de un medicamento en mayores de 65 años.¹
 - Después de ajustes por medicamentos y comorbilidades, ni zolpidem (OR = 1.13; 0.96-1.34), ni las BZDs (OR = 1.08; 0.97-1.22) se asociaron a mayor riesgo de fracturas.
 - Sólo el diazepam se asoció a un riesgo significativo OR = 1.49; 1.05-2.11
- Un estudio de casos (n = 3215) mostró una asociación con fracturas más fuerte en el período previo al tratamiento que hasta 2 años luego de su inicio (IRR-longBZD = 4.33 vs. 2.66; IRR-shortBZD = 6.22 vs. 2.20; IRR-hipnóticosZ = 7.64 vs. 2.42).²

1. Tang Y-J et al. PLoS One 2015;10(12):e0146030; 2. Rozing MP et al. Acta Psychiatr Scand 2023;148:394-404



78

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE PNEUMONÍA Y FALLA RESPIRATORIA (FR)

- Las BZDs hipnóticas (aOR = 2,42; 2,16-2,71) se asocian a mayor riesgo de neumonía que las BZDs ansiolíticas (aOR = 1,53; 1,44-1,63) y los hipnóticos no BZDs (aOR = 1,60; 1,46 - 1,76).¹
- El riesgo de neumonía es mayor con agentes de acción corta y dosis elevadas. Midazolam es la BZD con mayor riesgo (aOR = 5,77; 4,31-7,73).¹
- El uso de BZDs se asoció con un mayor riesgo de FR (aOR = 1,58; 1,14-2,20).²

1. Chen TY et al. Chest 2017; 153:161-171; 2. Chen SJ et al. Sleep 2015; 38:1045-50

© Pfol 2024

81

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE INFECCIONES

- Estudio sueco basado en registros (713,896 receptores de BZDs; 9197 gemelos).
- El uso de BZDs se asoció con un aumento en el riesgo de cualquier infección (aHR = 1,83; 1,79-1,89), incluso en la cohorte de co-gemelos (1,55; 1,23-1,97) y vs. cohorte tratada con ISRS (1,33; 1,30-1,35).
- Los riesgos fueron similares entre los diferentes tipos de BZDs; aumentaron con la edad al inicio de BZDs y hubo relación dosis-respuesta.
- Las vías exactas a través de las cuales las BZDs pueden afectar la función inmune siguen sin estar claros.

Wang X et al. CNS Drugs 2024; 38:827-838

© Pfol 2024

82

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

- Estudio de la base de datos del sistema de salud de Taiwan (12,546 casos y 50,184 controles).
- Las BZD se asociaron con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (aOR = 1,66; 1,54–1,79).
- Hubo una relación dosis-respuesta frente a los no usuarios de BZD. Los pacientes con una dosis diaria definida (DDD) más alta tuvieron un mayor riesgo de TVP (OR = 1,65, 2,09 y 2,16 veces mayores para aquellos con una dosis promedio de BZDs de <0,5, 0,5–0,9 ó ≥ 1 DDD/día), respectivamente.

Shih NC et al. Psychiatry Res 2023; Epub ahead of print



83

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ ESCALAMIENTO DE DOSIS

- En pacientes con > 2 años de uso de BZDs (n=12.598), <8% mostraron escalamiento a dosis altas. >55% de éstos tenía <44 años.¹ Otros estudios tampoco observaron relación entre tiempo de uso y escalada de dosis.^{2,3}
- Estudio de cohorte danés: Sólo el 5% de los 950.767 usuarios incidentes de agonistas de los receptores de BZDs que tuvieron al menos 3 años de uso continuo aumentó a dosis superiores a las recomendadas. El trastorno por uso de sustancias, se asoció con un mayor riesgo de uso a largo plazo y aumento de dosis.⁴

1. Alessi-Severini S et al. Psychiatr Serv 2016; 67:1012-8; 2. Soumerai SB et al. Psychiatr Serv 2003; 54:1006-11; 3. Chathanchirayil SJ & Elias A. Acta Psychiatr Scand 2022; 246:165-167; 4. Rosengvist TW et al. Am J Psychiatry. 2024; 181:246-254



86

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ ESCALAMIENTO DE DOSIS (2)

- La tolerancia a los efectos de las BZDs se observa para los efectos anticonvulsivos y sedantes. El escalamiento de dosis es más probable en pacientes con antecedentes de dependencia al alcohol u otras sustancias.¹
- El riesgo absoluto de muerte por sobredosis es bastante bajo: 1,4 y 6,6 muertes / 10.000 adultos.²

1. Baldwin DS et al. J Psychopharmacol 2013;27:967-974; 2. Bachhuber MA et al. Am J Public Health 2016;106:686-688



87

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE ABUSO

- El riesgo de abuso de BZDs es más de tipo comportamental (irritabilidad, insomnio, pesadillas, percepción alterada y despersonalización o desrealización) que fisiológico.^{1,2}
- Los síntomas tras discontinuación de la BZD son difíciles de distinguir de los de los trastornos de ansiedad subyacentes.^{1,2}
- Se presenta más con BZDs de vida media corta (especialmente temazepam, flunitrazepam), o con el uso de dosis elevadas o la duración prolongada del uso de dosis elevadas.^{1,2}
- Las BZDs están contraindicadas en pacientes con consumo de opioides pues se detectan en 50 a 80% de las muertes relacionadas con heroína y en 40 a 80% de las muertes relacionadas con metadona.³

1. de las Cuevas C et al. Psychopharmacology (Berl) 2003;167:297-303; 2. Baldwin DS et al. J Psychopharmacol 2013;27:967-974; 3. Jones JD et al. Drug Alcohol Depend 2012;125:8-18



88

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DESMONTE DE BZD o HIPNÓTICOS Z

- No es práctica exclusiva de psiquiatría. En pacientes sin concurrencias graves, una intervención estructurada (\downarrow del 25% cada 1 a 2 sem.) con visitas de seguimiento o con instrucciones escritas es eficaz en el 45% de los pacientes (vs. 15% en controles)[RR (6 m.) = 2.73; 1.84-4.06 y RR (12 m.) = 3.41; 2.22-5.25].^{1,2}
- Las intervenciones psicológicas (TCC) parecen eficaces para evitar la recaída.²
- En caso de abstinencia el método más recomendado es la conversión a dosis equivalentes de diazepam o clonazepam o el uso de carbamazepina.³

1. Vicens C et al. Br J Psychiatry 2014;204:471-9; 2. Lynch T et al. Addiction 2020 [Epub ahead of print]; 3. Lader M et al. CNS Drugs 2009;23:19-34; 4. Fluyau D et al. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:147-168



91

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGOS DEL DESMONTE DE BZDs cuando no está indicado

- Hay pequeños aumentos absolutos en el riesgo de daños entre los pacientes con tratamiento estable con prescripción de BZDs a largo plazo que interrumpen el tratamiento en comparación con los que continúan el tratamiento.
- La incidencia de muerte después de 1 año fue del 5,5% para los que discontinuaron BZDs (aRD = 2,1%; 1,9-2,3 vs. Los que no discontinuaron). El riesgo de mortalidad fue 1,6 (1,6-1,7) veces mayor que el de los que no interrumpieron el tratamiento.

Maust DT et al. JAMA Netw Open. 2023;6(12):e2348557



93

Conclusiones

- **Riesgos de las BZDs:**
 - Alteran patrón del sueño de ondas lentas en dosis altas
 - Malfuncionamiento cognitivo en dosis altas.
 - Caídas en población geriátrica (fracturas con diazepam)
 - Accidentes de tránsito (> si se combinan con alcohol)
 - Pneumonía y falla respiratoria (> con Midazolam)
 - No usar en pacientes con alto nivel de impulsividad o drogodependientes



97

Conclusiones

- **Mitos de las BZDs:**
 - Un patrón de escalamiento de dosis y dependencia fisiológica es poco probable (evitar uso prolongado de dosis altas)
 - Su desmonte está al alcance de cualquier médico
 - No interfieren con la psicoterapia
 - Al controlar el sesgo protopático, no se ha podido demostrar su supuesta asociación con mayor riesgo de demencia y por el contrario, parecen ser protectoras
 - Son eficaces coadyuvantes en pacientes con un episodio depresivo mayor, reduciendo el riesgo de abandonos
 - No se asocian a malformaciones congénitas



98