



Revista argentina de cardiología

ISSN: 0034-7000

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

SCHIAVONE, MIGUEL JAVIER; RICHLI, PABLO; PRONOTTI, VICTORIA; PEREZ,
MARIANA; AQUIERI, ANALIA; AVACA, HORACIO; TARTAGLIONE, JORGE E.
Uso de benzodiazepinas en el manejo de la Hipertensión Arterial
Revista argentina de cardiología, vol. 90, núm. 5, 2022, Septiembre-Octubre, pp. 375-379
Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i5.20558>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305375905009>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)

LOEM [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Uso de benzodiazepinas en el manejo de la Hipertensión Arterial

Use of Benzodiazepines in Hypertension Treatment

MIGUEL JAVIER SCHIAVONE^{1, MTSAC}, PABLO RICHLY², VICTORIA PRONOTTI¹, MARIANA PEREZ¹, ANALIA AQUIERI^{1, MTSAC}, HORACIO AVACA³, JORGE E. TARTAGLIONE⁴

RESUMEN

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia mundial y es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Hoy en día vivimos como sociedad en una época donde predomina el estrés, la depresión y la ansiedad: trastornos que generan una alta descarga simpática, lo cual resulta perjudicial para la salud cardiovascular. Es habitual que como médicos nos encontremos frente a pacientes que en consultorio y/o en salas de emergencias presentan algún grado de ansiedad asociado a registros elevados de presión arterial, y es frecuente que en estos casos el tratamiento elegido para la disminución de la presión arterial sean los ansiolíticos, y específicamente las benzodiazepinas. Actualmente no existen guías que avalen el uso de drogas ansiolíticas para el manejo de la hipertensión arterial, por lo que decidimos realizar una revisión bibliográfica para evaluar las evidencias sobre su indicación en el manejo de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión arterial - Presión sanguínea - Benzodiazepinas

ABSTRACT

Hypertension is a worldwide prevalent disease and one of the main cardiovascular risk factors. Today we live in a society dominated by stress, depression and anxiety, disorders generating a high sympathetic discharge which is damaging for the cardiovascular health. It is usual that as physician we meet patients who in the office and/or emergency departments present some degree of anxiety associated with elevated blood pressure, and in these cases, the treatment chosen to decrease blood pressure is frequently anxiolytics, specially benzodiazepines. As currently no guidelines support the use of anxiolytics for blood pressure management, we decided to carry out a bibliographic review to assess the evidences of their indication to treat hypertension.

Key words: Hypertension - Blood Pressure - Benzodiazepines

INTRODUCCIÓN

Existe una creciente evidencia sobre la relación entre los trastornos de ansiedad y la enfermedad cardiovascular (ECV) (1,2), pero también se ha demostrado una asociación positiva entre los trastornos de ansiedad y la (HTA). (3,4) Dentro de la ECV, la (HTA) es una enfermedad con una alta prevalencia que afecta a más de 1 de cada 3 adultos en nuestro país. (5) A pesar de que las guías para el manejo de la HTA elaboradas por distintas Sociedades Científicas recomiendan medidas higiénico-dietéticas y el uso de antihipertensivos como las principales herramientas para su control, es llamativamente frecuente el uso de benzodiazepinas (BZD) asociados a este cuadro.

Existe evidencia de una asociación entre la elevación de la presión (PA) y los cuadros vinculados a la

ansiedad, esto explicaría que el uso de BZD es aún más frecuente en los cuadros de HTA severa. (6,7)

Dado que los trastornos relacionados con la ansiedad son patologías frecuentes, con una prevalencia global del 7,3% (8) y que el uso de BZD está muy extendido (9), es que creemos que es importante enfatizar en la necesidad del uso correcto de estas drogas para las situaciones en las que contamos con evidencia para su uso. Los principales motivos son que estas drogas se asocian por sus efectos relajantes musculares y sedantes con un mayor riesgo de caídas, mayor riesgo de accidentes vehiculares, y están involucradas con frecuencia en las muertes por sobredosis. Existe evidencia de un impacto a mediano y largo plazo en la cognición, con una creciente fuerte asociación con la demencia (10), aunque este último punto debe evaluarse cuidadosamente en futuras investigaciones, dado que

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:375-379. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i5.20558>

Recibido: 26/05/2022 - Aceptado: 18/08/2022

Dirección para separatas: Miguel Javier Schiavone - E-mail: mschiavone@hbritanico.com.ar - Solis 2184 - C1134ADT - CABA

¹ Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología

² Director de CESAL - Centro de Salud Cerebral

³ Miembro del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial

⁴ Ex Presidente de Fundación Cardiológica Argentina

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

en un metaanálisis publicado este año remarca que la asociación observada con las BZD no persistió después del ajuste de posibles confundidores. (11)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS

Todas las benzodiazepinas en uso clínico tienen la capacidad de promover la unión del principal neurotransmisor inhibitorio ácido γ -aminobutírico (GABA) al subtipo de receptores GABA A.

Aunque las benzodiazepinas ejercen efectos clínicos cualitativamente similares, existen importantes diferencias cuantitativas en el espectro farmacodinámico y las propiedades farmacocinéticas, que han determinado diferentes indicaciones terapéuticas. Diferentes mecanismos de acción contribuyen a los efectos sedantes-hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos de las benzodiazepinas.

Prácticamente todos los efectos de las benzodiazepinas resultan de sus acciones sobre el sistema nervioso central (SNC). Los más destacados de estos efectos son la sedación, la hipnosis, la disminución de la ansiedad, la relajación muscular, la amnesia anterógrada y la actividad anticonvulsiva. Sólo dos efectos resultan de acciones periféricas: la vasodilatación coronaria, vista después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y el bloqueo neuromuscular, visto solo con dosis muy altas. A medida que se aumenta la dosis de una benzodiazepina, la sedación progresa a hipnosis y luego a estupor.

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las benzodiazepinas afectan en gran medida su utilidad clínica. Todos tienen altos coeficientes de distribución de lípidos y agua en la forma no ionizada; sin embargo, la lipofilia varía >50 veces según la polaridad y la electronegatividad de varios sustituyentes.

Todas las benzodiazepinas se absorben por completo, a excepción del clorazepato; este fármaco se descarboxila rápidamente en el jugo gástrico a N Desmetildiazepam (nordazepam), que posteriormente se absorbe por completo. Los fármacos activos en el receptor de benzodiazepinas se pueden dividir en cuatro categorías en base a su vida media:

- Benzodiazepinas de acción ultracorta
- Agentes de acción corta (vida media <6 horas), incluidos triazolam, el zolpidem no benzodiazepínico (vida media ~2 horas) y eszopiclona (vida media 5-6 horas)
- Agentes de acción intermedia (vida media 6-24 horas), alprazolam, clonazepam, lorazepam incluidos estazolam y temazepam
- Agentes de acción prolongada (vida media >24 horas), incluidos flurazepam, diazepam y quazepam

Los volúmenes de distribución de las benzodiazepinas son grandes y en muchos casos están aumentados en pacientes de edad avanzada, por lo que se requiere especial cuidado en esta población. También son fármacos que atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna.

Las benzodiazepinas se metabolizan ampliamente por los citocromos (CYP) hepáticos, en particular los CYP3A4 y 2C19. Debido a que los metabolitos activos de algunas benzodiazepinas se biotransforman más lentamente que los compuestos originales, la duración de la acción de muchas benzodiazepinas tiene poca relación con la $t_{1/2}$ de eliminación del fármaco original que se administró, como en el caso del flurazepam. Por el contrario, la tasa de biotransformación de los agentes que son inactivados por la reacción inicial es un determinante importante de la duración de su acción; estos agentes incluyen oxazepam, lorazepam, temazepam, triazolam y midazolam (12-16).

CRISIS HIPERTENSIVAS Y USO DE BENZODIAZEPINAS

Las consultas por HTA severa en los servicios de emergencias médicas son frecuentes. Un reciente metaanálisis encontró que en dicho contexto la prevalencia de emergencias hipertensivas (en que la elevación de la PA se asocia con daño agudo de órgano blanco [DOB]) es el 0,3%. Mientras que las llamadas urgencias hipertensivas (elevación de la presión arterial no asociada a DOB) son aún más frecuentes y se estiman en 0,9%. (17) El estudio REHASE llevado a cabo en Argentina, mostró que la prevalencia de HTA severa sin DOB era del 9% del total de las consultas de los servicios de emergencias, y que en el 46% de la población se reconoció un episodio de estrés dentro de las 48 horas previas a desarrollar HTA severa. (18)

Es importante recordar que muchas de las elevaciones agudas de la PA pueden ser elevaciones reactivas o transitorias debido a una estimulación simpática (estrés, dolor, retención urinaria), a una mala técnica de medición o manifestación de HTA de guardapolvo blanco. (19)

El desafío para el médico que atiende en la sala de urgencia es decidir cuál es el mejor plan terapéutico; algunos pacientes reciben tratamiento antihipertensivo vía oral asociado o no a una benzodiazepina, y otros solo realizan reposo y egresan con pautas de alarma.

Hasta la fecha existen diversos estudios que evaluaron distintas estrategias terapéuticas en pacientes que se han presentado con PA elevada sin daño de órgano blanco, pero la mayoría son de escaso poder estadístico.

En el 2005 se publicó en Brasil un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado en el que participaron 100 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de cardiología del Hospital Universitario Oswaldo Cruz con síntomas asociados a presión arterial sistólica (PAS) entre 180 y 220 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) entre 110 y 120 mm Hg. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir medicación sintomática (dipirona o diazepam) o medicación antihipertensiva (captopril). La proporción de pacientes tratados con medicación sintomática que logró reducir la PA y regresar a su domicilio fue similar a la de pacientes tratados con medicación antihipertensiva. (20) Ese mismo año otro grupo de investigación obtuvo similares

resultados, en un ensayo clínico randomizado y doble ciego, que evaluó a 36 pacientes de 60 años que ingresaron a emergencias con PA elevada (más de 190/100 mm Hg) y fueron divididos en dos grupos asignados aleatoriamente diazepam 5 mg vía oral o captopril 25 mg sublingual. Los resultados demostraron que ambos tratamientos fueron igual de tolerables y en ambos grupos la reducción de la PA fue similar. (21)

Un grupo de investigadores liderados por el Dr. Sung Keun Park publicó en el año 2017, un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en el que evaluó el efecto de disminuir la PA en pacientes que ingresaron a la guardia debido a una urgencia hipertensiva por medio del reposo solamente versus tratamiento antihipertensivo vía oral. Los pacientes fueron randomizados a dos grupos: uno recibió 40 mg de telmisartán y otro placebo. Ambos grupos de pacientes debieron quedarse en un cuarto en reposo por 2 horas. En este estudio el efecto en la reducción de la PA de los pacientes durante el reposo fue similar con respecto al grupo que tomó el antihipertensivo. (22) En este mismo sentido, el estudio REHASE mencionado previamente, demostró que de los 816 pacientes que habían concurrido a un servicio de emergencia sin DOB, el 32% respondió al reposo (con una reducción del 20% de la presión arterial media [PAM] inicial) sin necesidad de la administración de antihipertensivos

En el estudio aleatorizado, simple ciego, prospectivo y controlado publicado por Yilmaz y col., compararon, el tratamiento vía oral con alprazolam versus captopril en 53 pacientes que ingresaron a la guardia con diagnóstico de urgencia hipertensiva. A diferencia de otros trabajos, éste no solo tomó en cuenta evaluar las mediciones de la PA por método oscilométrico, sino que además se utilizaron escalas validadas, para definir aquellos pacientes que además de estar hipertensos presentaban algún rasgo/estado de ansiedad. Fue notorio que en este grupo de pacientes el 92% de los participantes presentaron, de acuerdo a las escalas citadas algún rasgo de ansiedad. Con la intervención la PA se redujo de manera similar en ambos grupos, pero la disminución de la ansiedad fue más efectiva en el grupo que tomó el alprazolam. (23)

En donde la evidencia es más clara es en aquellas situaciones en que se sospecha que el paciente presenta síntomas vinculados con hiperactividad autonómica por intoxicación por anfetaminas, metaanfetaminas o cocaína. El cuadro clínico se caracteriza por HTA, temblor, agitación y convulsiones, y puede llegar al accidente cerebrovascular (ACV), al infarto agudo de miocardio (IAM), o a la disección aórtica. En esta situación el tratamiento con BZD debe indicarse de inicio, con drogas como el lorazepam o midazolam intramuscular y logrado el acceso endovenoso se inicia el diazepam. (24) En caso de requerir un tratamiento antihipertensivo adicional se recomienda la fentolamina, un agente bloqueante alfa competitivo para la administración intravenosa y en caso de no disponer de ella, se puede considerar el uso de nicardipina o

nitroprusiato. (25) Alternativamente, puede utilizarse la clonidina, que además de su acción simpaticolítica también tiene efectos sedantes. En caso de isquemia coronaria asociada al consumo de cocaína al tratamiento con nitroglicerina se recomienda adicionar la aspirina a las benzodiazepinas. (26)

USO CRÓNICO DE BENZODIAZEPINAS Y EFECTOS SOBRE LOS VALORES DE LA PA A LARGO PLAZO

En cuanto al uso crónico de este grupo de fármacos como antihipertensivos, se han realizado pequeños trabajos y revisiones al respecto con resultados disímiles.

Un trabajo publicado en el 2018, aleatorizado, doble ciego, evaluó a 25 participantes de entre 65 y 74 años, sanos, que fueron tratados con diazepam 5 mg o placebo administrado por la noche. Al final de las 4 semanas, los valores de PA tomados en consultorio y con monitoreo ambulatorio de PA (MAPA) no variaron. Durante la noche se observó que los valores de presión arterial fueron más elevados en la rama diazepam que en el placebo: PAS 7,6% mayor ($p < 0,01$) y PAD 5,8% mayor ($p < 0,05$); lo mismo sucedió con la frecuencia cardíaca (FC), 6,6% más alta en el grupo diazepam ($p < 0,05$). La FC en el grupo que recibió la benzodiazepina se mantuvo elevada durante la mañana, mientras que durante la tarde y primeras horas de la noche los valores de la PAS, PAD y la FC fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyen que estos efectos, probablemente dependen de un aumento del impulso simpático mediado por diazepam y una disminución del tono vagal, y que podrían tener relevancia clínica debido al papel del aumento de la PA y la FC como predictores independientes de morbilidad y mortalidad cardiovascular. (27)

Ese mismo año se publicó un análisis retrospectivo que estudió la asociación entre el consumo crónico de benzodiazepinas (3 meses) de 4629 pacientes y los valores de PA registrados por medio del MAPA. Formaron parte del grupo que consumía ansiolíticos 524 individuos, y el resto constituyó el grupo control. El 81% de los pacientes del grupo benzodiazepinas eran mayores de 60 años, más frecuentemente de sexo femenino, presentaban diabetes y consumían mayor número de antihipertensivos. Tras ajustar por sexo, edad, número de medicamentos antihipertensivos y comorbilidades, se demostró mayor reducción de la PA (tanto sistólica como diastólica) durante 24hs en el grupo que había consumido benzodiazepinas. La reducción fue similar para las drogas de vida media corta y larga. Sin embargo, la mortalidad total y los eventos cardiovasculares (objetivos secundarios a los 42 meses de seguimiento) fueron similares entre ambos grupos. Además de la diferencia en número entre ambos grupos, otra debilidad de este estudio fue que no se evaluó ni se tomaron en cuenta los efectos adversos de las benzodiazepinas. (28)

Costa y col. publicaron un estudio en 2019 que evaluó en 37 pacientes que tomaron por 2 semanas bromazepam 3 mg solo, en combinación con propranolol 40

mg y placebo, el efecto sobre la PA y la FC registrados en un MAPA. Los valores nocturnos de la PAS y PAD no fueron afectados con la toma sola de bromazepam respecto del placebo, pero se redujeron de forma significativa con el propranolol solo y asociado al bromazepam. En cuanto a la reducción de la FC, se observó que durante la noche fue significativamente mayor en aquellos que tomaron el propranolol, mientras que fue en ascenso en aquellos que tomaron bromazepam solo o junto con el propranolol. Los autores consideran que el aumento de la FC visto con el bromazepam depende de una disminución del tono vagal mediada por este psicofármaco, y que esto podría tener relevancia clínica, particularmente en sujetos hipertensos que ya están en riesgo. (29)

En el año 2021, los mismos autores publicaron otro estudio que evaluó los parámetros cardiovasculares (PAS, PAD y FC de 24 hs) luego de 2 semanas de consumo de alprazolam y lorazepam (utilizados como hipnóticos) en pacientes hipertensos leves. Fueron incluidos 32 individuos, entre 40 a 65 años, con PAS entre 140 y 160 mmHg y/o PAD entre 90 y 99 mmHg, vírgenes de tratamiento médico, sin otras comorbilidades y con valores normales en las escalas de trastornos depresivos y de ansiedad. Se comparó el consumo de alprazolam versus placebo, lorazepam versus placebo, y placebo versus placebo, en un período de 2 semanas cada uno. Luego de cada período de tratamiento se realizó un MAPA a cada grupo. No hubo cambios en los valores de PAS, PAD y FC de 24 hs entre los pacientes; a excepción de la PAD nocturna, significativamente más elevada en los pacientes que consumieron lorazepam. (30)

Mendelson y col. analizaron en forma retrospectiva 4938 estudios de MAPA y evaluaron el impacto del uso de BZD en los 3 meses previos. Los resultados mostraron que en pacientes de 60 años o más el consumo regular de benzodiazepinas se asoció significativamente con una menor PAS y PAD, mientras que en los más jóvenes las benzodiazepinas no tuvieron una asociación significativa con la alteración de la presión arterial. Los investigadores señalan que a pesar de que la mortalidad no se vio incrementada en los usuarios de BZD, se requiere precaución en la prescripción en los pacientes añosos por poder presentar un mayor riesgo de caídas, fracturas o síncope. (31)

En relación con esto se publicó en el 2020 un análisis retrospectivo en 538 pacientes mayores de 60 años, de los cuales el 6% tomaban regularmente benzodiazepinas. El uso de estas drogas se asoció a una mayor caída de la PAS a los 10 segundos de incorporarse a la posición de pie, independientemente del sexo, edad, drogas antihipertensivas concomitantes y nivel de fragilidad, concluyéndose que las personas mayores que toman BZD pueden tener un mayor riesgo de hipotensión ortostática, quizás debido a una caída inmediata exagerada de la PA. Por ello, el uso de las BZD debe evitarse en personas mayores con riesgo de caídas. (32)

CONCLUSIÓN

Las BZD se encuentran entre los medicamentos psiquiátricos recetados con mayor frecuencia.

Es un creciente problema de salud pública en varios países del mundo, relacionado en particular, a un aumento en el número de muertes por sobredosis vinculadas con el consumo de BZD y a la necesidad de consultas a la sala de emergencias por trastornos vinculados a su uso. Estos aumentos se han producido simultáneamente con el aumento de las tasas de prescripción de BZD. (33)

Por ello, tras esta revisión extensa de la bibliografía sobre su uso en HTA, queda claro que las BZD son drogas que deben ser utilizadas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y bajo supervisión médica. Su uso como antihipertensivo queda solo relegado a los casos en que la elevación de la PA sea consecuencia del consumo de drogas simpaticomiméticas, o en los casos en que la elevación de la PA no se asocie a DOB y sea producto de un cuadro de ansiedad, por ejemplo, una crisis de pánico. En estos casos el médico lo usará con ese criterio y bajo ningún concepto el paciente debe continuar la prescripción como tratamiento antihipertensivo.

Debemos recordar que no son drogas inocuas; la Sociedad Americana de Geriatria (AGS) colocó a las BZD en una lista de medicamentos que deben evitarse en pacientes mayores de 65 años (34), debido a que podrían estar vinculadas a un aumento de la mortalidad. Aunque la evidencia no es concluyente, es claro que están relacionadas a un aumento en el riesgo de fracturas, con el aumento de la morbimortalidad que este hecho conlleva en la población geriátrica.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>
2. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295-302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>
3. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1121-30. <https://doi.org/10.2147/NDT.S77710>
4. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:66. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0972-5>

5. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-60. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i4.11061>
6. Yilmaz S, Pekdemir M, Tural U, Uygun M. Comparison of alprazolam versus captopril in high blood pressure: a randomized controlled trial. *Blood Press* 2011;20:239-43. <https://doi.org/10.3109/08037051.2011.553934>
7. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shachar A, Shamiss A. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1174-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.728>
8. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet* 2016;388:3048-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30381-6)
9. Estudio Nacional Informe de Resultados N° 1 en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas Argentina 2017. SEDRONAR
10. Hayhoe Benedict, Lee-Davey James. Tackling Benzodiazepine Misuse *Bmj* 2018; 362:K3208. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3208>
11. AlDawsari A, Bushell TJ, Abutheraa N, Sakata S, Al Hussain S, Kurdi A. Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:1567-89. <https://doi.org/10.1111/bcp.15113>
12. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica* (12ª Edición). Laurence Brunton, Bruce A. Chabner.
13. Fernández García A, González Viña A, Peña Machado MA. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003;19
14. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABA Receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39:659-71. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.006>
15. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020;1191:367-88. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20
16. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013;13:214-23.
17. Astarita A, Covella M, Vallenga F, Cesareo M, Totaro S, Ventre L, et al. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38:1203-10. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002372>
18. Rodríguez P, Flaherty MO, Forcada P, Grassi D, Díaz M, Ferrante D, y cols. Estudio REHASE. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:102-8.
19. Marín M, Bendersky M, Paéz O, Obregon S, Rodríguez P, Cerezo G, y col. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-53.
20. Goncalves De Lima S, Simoes Do Nascimento L, Nobre Dos Santos Filho C, Militao De Albuquerque MFP, Guimaraes EV. Hipertensión Arterial Sistémica En Urgencias. El Uso De Fármacos Sintomáticos Como Tratamiento Alternativo. *Arq Bras Cardiol* 2005;85. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005001500008>
21. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shacar A, Shamiss A. Antianxiety Treatment In Patients With Excessive Hypertension. *Ajh* 2005;18:1174-7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001340>
22. Park SK, Kim WJ, Lee DY, Lee SY, Park HS, Kim HW, et al. Comparing The Clinical Efficacy Of Resting And Antihypertensive Medication In Patients Of Hypertensive Urgency: A Randomized, Control Trial. *J Hypertens* 2017;35:1474-80. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001340>
23. Yilmaz S, Pekdemir M, Tural U, Uygun M. Comparison of alprazolam versus captopril in high blood pressure: a randomized controlled trial. *Blood Press*. 2011;20:239-43. <https://doi.org/10.3109/08037051.2011.553934>.
24. Kotliar C, Redón I Mas J, Brandani L, Obregón S. *Manual de Hipertensión arterial secundaria. Claves y Algoritmos*. 1ª ed. 2019.
25. Van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:37-46. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy032>
26. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, et al; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;117:1897-907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950>
27. Fogari R, Costa A, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Battaglia D, et al. Diazepam as an oral hypnotic increases nocturnal blood pressure in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:463-8. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0991-0>
28. Mendelson N, Gontmacher B, Vodonos A, Novack V, Abuajaj M, Wolak A, et al. Benzodiazepine Consumption Is Associated with Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (Abpm): Retrospective Analysis of 4938 Abpms. *Am J Hypertens* 2018;31:431-7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx188>
29. Costa A, Bosone D, Cotta Ramusino M, Perini G, Ghiotto N, Zoppi A, et al. Effect of Evening Bromazepam Administration on Blood Pressure and Heart Rate in Mild Hypertensive Patients. *Pharmacology* 2019;10:1-6. <https://doi.org/10.1159/000499371>
30. Costa A, D'angelo A, Cotta Ramusino M, Perini G, Bosone D, Derosa G, et al. Effects of Oral Administration of Alprazolam and Lorazepam as Hypnotics on Cardiovascular Parameters In Hypertensive Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001362>
31. Mendelson N, Gontmacher B, Vodonos A, Novack V, Abu-Ajaj M, Wolak A, et al. Benzodiazepine Consumption is Associated with Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Retrospective Analysis of 4938 ABPMs. *Am J Hypertens* 2018;31:431-7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx188>
32. Rivasi G, Kenny RA, Ungar A, Romero-Ortuno R. Effects of benzodiazepines on orthostatic blood pressure in older people. *Eur J Intern Med*. 2020;72:73-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.032>
33. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:95-114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033>
34. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>