

Trabajo Fin de Máster

**Revisión sistemática:
El uso de benzodiazepinas en mayores de 65 años y el riesgo de desarrollar
demencia.**

Systematic review:
Benzodiazepines use in the over 65 years and the risk of developing dementia.

Autor
Thaïs Rodrigo Tomás

Director
M.^a Jesús Cardoso Moreno

**Universidad de Zaragoza
Facultad Ciencias de la Salud
2021/2022**

Siglas y abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BIFAP: La base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria

BZDs: Benzodiazepines

DSM: Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales

GABAA: Ácido gamma-aminobutírico

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RNM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía Computerizada

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 4 |
| 2. ABSTRACT | 5 |
| 3. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 13 |
| 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 15 |
| 1.1. Objetivo Principal | 15 |
| 1.2. Objetivos Secundarios | 15 |
| 6. METODOLOGÍA..... | 15 |
| 1.3. Ámbito geográfico y tipo de estudio..... | 15 |
| 1.4. Elaboración de la pregunta de investigación | 15 |
| Tabla 1. Estrategia PICO para la pregunta de investigación | 16 |
| 1.5. Estrategia de búsqueda..... | 16 |
| 1.6. Criterios de inclusión | 17 |
| 1.7. Criterios de exclusión | 17 |
| 1.8. Calidad de los estudios seleccionados | 17 |
| 7. RESULTADOS | 18 |
| 1.9. Resultados de búsqueda | 18 |
| Figura 1: PRISMA flow diagram. | 18 |
| Tabla 2. Resultados estudios seleccionados | 19 |
| 8. DISCUSIÓN..... | 32 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 34 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 35 |
| 11. ANEXOS | 42 |
| Tabla 3. Escala Ottawa-Newcastle para la evaluación de los estudios seleccionados de casos y controles. | 42 |
| Tabla 4. Escala Ottawa-Newcastle para la evaluación de los estudios seleccionados de cohortes. | 43 |

1. RESUMEN

Introducción: El envejecimiento de la población, debido al aumento en la esperanza de vida, supone un aumento en la probabilidad de padecer múltiples afecciones. La demencia, es la principal causa de discapacidad y dependencia en las personas mayores. Otras enfermedades como el insomnio, la ansiedad y los síntomas depresivos, son frecuentes en los ancianos y pueden ser síntomas precursores de la demencia. Los fármacos más utilizados para tratar este tipo de afecciones son las benzodiacepinas. El aumento de población envejecida y del uso crónico de fármacos como las benzodiacepinas, ha supuesto una alarma sanitaria, debido a los efectos adversos como el aumento de deterioro cognitivo entre los pacientes que las usan.

Objetivo: Revisar la literatura científica con el fin de identificar, resumir y analizar los aspectos importantes de la información existente sobre el riesgo de padecer demencia entre la población adulta mayor de 65 años que consume benzodiacepinas.

Metodología: Se ha llevado a cabo un estudio de revisión sistemática según las directrices The Cochrane Collaboration con su manual “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones”, así como la Declaración “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA)”. Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE y DIALNET PLUS sobre el riesgo de padecer demencia en población mayor de 65 años, consumidora de benzodiacepinas.

Resultados: Se incluyeron 15 artículos que analizaban el uso de benzodiacepinas y el riesgo de desarrollar demencia en población mayor de 65 años. Concluyendo que prácticamente la mitad de los artículos seleccionados han encontrado una asociación entre el uso de BZDs y el riesgo de desarrollar demencia y la otra mitad no, por lo que hay heterogeneidad en los resultados, esto puede ser debido a la metodología utilizada por los diferentes autores de los estudios seleccionados.

Conclusiones: Debido a la heterogeneidad de los resultados no podemos asegurar que el consumo de benzodiacepinas en una población mayor de 65 años aumente el riesgo de padecer demencia. Sin embargo, sí que sabemos que un uso prolongado de benzodiacepinas supone un mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo. En las guías

de práctica clínica no se recomienda el uso prolongado de BZDs en adultos mayores ya que, es más difícil la deshabitación. Por otra parte, sería necesario realizar pruebas neurológicas en la población adulta para detectar de una manera temprana la demencia o por lo menos el deterioro cognitivo, así como, evaluar las alternativas terapéuticas a este tipo de fármacos.

2. ABSTRACT

Introduction: The ageing of the population, due to the increase in life expectancy, means an increase in the probability of suffering from multiple conditions. Dementia is the main cause of disability and dependence in the elderly. Other diseases such as insomnia, anxiety and depressive symptoms are common in the elderly and can be precursor symptoms of dementia. The most used drugs to treat these conditions are benzodiazepines. The increase in the ageing population and the chronic use of drugs such as benzodiazepines has caused a health scare, due to adverse effects such as increased cognitive impairment among patients who use them.

Objective: To review the scientific literature to identify, summarize and analyze important aspects of the existing information on the risk of dementia in the benzodiazepine-using adult population over 65 years of age.

Methodology: A systematic review study was carried out according to the guidelines of The Cochrane Collaboration with its manual "Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions", as well as the "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA)" statement. A search of the PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE and DIALNET PLUS databases on the risk of dementia in benzodiazepine users over 65 years of age was carried out.

Results: Fifteen articles analyzing the use of benzodiazepines and the risk of developing dementia in the population over 65 years of age were included. We concluded that practically half of the selected articles found an association between the use of BZDs and the risk of developing dementia, and the other half did not, so there is heterogeneity in the results, which may be due to the methodology used by the different authors of the selected studies.

Conclusions: Due to the heterogeneity of the results, we cannot be certain that benzodiazepine use in a population over 65 years of age increases the risk of dementia. However, we do know that long-term use of benzodiazepines increases the risk of cognitive impairment. Clinical practice guidelines do not recommend the prolonged use of BZDs in older adults, as withdrawal is more difficult. On the other hand, it would be necessary to carry out neurological tests in the adult population to detect dementia or at least cognitive impairment at an early stage, as well as to evaluate therapeutic alternatives to this type of drugs.

3. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, gran parte de la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. En la mayoría de los países del mundo están experimentando un aumento en el número y la proporción de personas mayores ¹. El envejecimiento de la población está a punto de convertirse en una de las transformaciones sociales más significativas del siglo XXI, con consecuencias para casi todos los sectores de la sociedad, entre los que destaca, el sector sanitario con una mayor demanda de asistencia por falta de soporte social y problemas de salud ^{2,3}.

A nivel global, la población mayor de 65 años crece exponencialmente más rápido que el resto de los segmentos poblacionales. En 2030, el grupo de población de 65 años o más habrá crecido de 1000 millones a 1400 millones. Se prevé que el número de personas de 80 años o más se triplique entre 2020 y 2050, hasta alcanzar los 426 millones ¹. Según datos del informe "Perspectivas de la población mundial 2019", en 2050, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%). Para 2050, una de cada cuatro personas que viven en Europa y América del Norte podría tener 65 años o más. Estos datos muestran el reto que supone para todos los países del planeta la atención a las personas mayores y la urgencia en la que se ha convertido. No solo para los países plenamente industrializados, sino también para aquellos con economías de ingresos medios y bajos, donde la velocidad con la que se está produciendo el fenómeno del envejecimiento desborda todas las previsiones ^{3,4}.

Desde un punto de vista biológico, el envejecimiento es el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, una pérdida de autonomía y/o discapacidades funcionales ². A medida que se envejece aumenta la probabilidad de experimentar varias afecciones al mismo tiempo, lo que se conoce como síndromes geriátricos. Entre las afecciones más comunes de la vejez se encuentran la pérdida de audición, la pérdida de visión, los dolores osteomusculares, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la diabetes, la depresión y la demencia ¹.

Dentro de las afecciones más comunes en la vejez se encuentra la demencia. Es la principal causa de discapacidad y dependencia en las personas mayores y un importante problema de salud pública que afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo.

Debido al crecimiento de la población y al envejecimiento demográfico, tanto en términos de extensión como de distribución global, se espera que cada año aparezcan 4,6 millones de casos nuevos y que este número se duplique cada 20 años y alcance los 115 millones en 2050. La demencia es reconocida como la quinta causa de muerte en el mundo y tiene un coste económico global elevado, además de producir trágicas consecuencias humanas y costes sociales. No existe un tratamiento curativo, lo que aumenta la importancia de identificar sus factores de riesgo y supuestos factores modificadores ^{5,6,7,8}.

La demencia es un síndrome clínico causado por la neurodegeneración de las estructuras y funciones cerebrales, provocando un deterioro progresivo de la capacidad cognitiva, de la memoria, de otras funciones mentales y del comportamiento. Aunque los casos de inicio en la juventud se reconocen cada vez más, la demencia suele ser una afección que afecta a las personas mayores, por ello la capacidad para realizar las actividades cotidianas se ve afectada, comprometiendo la autonomía y la capacidad de tener una vida independiente, dando lugar a dependencia y a la necesidad de cuidados ⁶. La demencia puede ser un trastorno devastador para quienes la experimentan, para sus cuidadores, sus familias y la sociedad en su conjunto ^{6,8,9}.

Según la Fundación Alzheimer España “ALZFAE”, las demencias se pueden clasificar en función de distintos sistemas, atendiendo a la edad de inicio, la causa o etiología, los signos neurológicos acompañantes, la frecuencia de aparición y las estructuras cerebrales afectadas.

Entre los tipos de demencias a destacar encontramos:

- ⊖ **La enfermedad de Alzheimer:** Es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida que presenta rasgos neuropatológicos y neuropsíquicos característicos. La presencia de masas anormales (actualmente llamadas placas amiloideas), bultos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares) son dos de las características principales de esta enfermedad. La tercera característica es la pérdida de las conexiones entre las células nerviosas (las neuronas) y el cerebro ^{9,10}.

⊕ **La demencia vascular:** La demencia vascular o multi-infarto en realidad comprende todo un grupo de alteraciones cognitivas demenciales consecutivas a diversos tipos de alteraciones originadas por hemorragias, trombos, infartos, etc., en el cerebro. El cuadro suele ser brusco y normalmente ocurren accidentes repetidos. Los factores de mayor riesgo para padecer una demencia de tipo vascular son: hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, etc. Dentro de este tipo de demencia podemos encontrar distintos subtipos como:

- Demencia vascular de inicio agudo.
- Demencia multi-infarto.
- Demencia vascular subcortical.
- Demencia vascular mixta, cortical y subcortical.
- Otras demencias vasculares.

⊕ **La demencia por cuerpos de Lewy:** es un síndrome demencial caracterizado por la presencia de fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales y síndrome parkinsoniano ¹¹.

⊕ **La demencia frontotemporal:** El cuadro neuropatológico corresponde a una atrofia selectiva de los lóbulos frontales y temporales, provocando una cicatriz en el SNC. Los síntomas iniciales están relacionados con cambios de personalidad, alteraciones comportamentales, del afecto, el lenguaje o las funciones ejecutivas, y se requieren imágenes cerebrales y pruebas neuropsicológicas para hacer un diagnóstico acertado ¹².

En las fases iniciales de los diferentes tipos de demencia la sintomatología más destacada es el deterioro de la memoria a corto y a largo plazo, asociado al deterioro progresivo del pensamiento abstracto, de la capacidad de razonamiento y otras funciones corticales superiores, así como también a importantes cambios de la personalidad. En función del tipo de demencia que se diagnostique el patrón de deterioro puede variar, aunque en las últimas fases resultará prácticamente imposible diferenciar un tipo de demencia de otro.

La sintomatología de la demencia puede dividirse en dos tipos de alteraciones igualmente importantes:

⊕ **Sintomatología cognitiva**: amnesia (pérdida parcial o completa de la memoria), afasia (trastorno del lenguaje), apraxia (dificultad en la planificación motora y en la realización de tareas), agnosia (incapacidad de procesar información sensorial), etc.

⊕ **Sintomatología no cognitiva o conductual**: depresión, delirios, irritabilidad, etc

13.

El neurólogo es el especialista seleccionado para los pacientes con demencia y quien debe determinar el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico de esta enfermedad correcto y temprano, el tratamiento farmacológico y no farmacológico, una adecuada asignación de recursos de atención a la dependencia y la atención al cuidador son los elementos claves del abordaje integral de la demencia ¹⁴.

Para un diagnóstico acertado de la enfermedad se deberían realizar diferentes tipos de pruebas o test teniendo en cuenta 4 ejes (clínico, funcional, mental y social), para tener una visión completa del funcionamiento neuropsicológico del paciente y su patología.

Los criterios diagnósticos que se utilizan en múltiples países provienen del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) ¹⁴ y del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) ¹⁵. Es importante analizar minuciosamente estudios de laboratorio realizados, así como, estudios de imagen como la tomografía axial computerizada (TC) o la resonancia magnética (RNM) craneales. Por otra parte, es importante para el screening de esta enfermedad la realización de diferentes pruebas o test como el Minimental State Examination (MMSE) o el Cuestionario Portátil del Estado Mental de Pfeiffer (SPMSQ), entre otros ⁹.

El insomnio, la ansiedad, las convulsiones y los síntomas depresivos, todos ellos frecuentes en los ancianos, pueden ser síntomas prodrómicos o precursores de la demencia ^{5,13}.

Los fármacos más utilizados para tratar este tipo de afecciones son las benzodiazepinas, sustancias que se unen a los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), encargados de inhibir la excitabilidad neuronal, y provocando así, efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos o relajantes musculares sobre el sistema nervioso central (SNC) ^{5,15,16,17,18,19}.

Las benzodiazepinas pueden diferenciarse dependiendo de su acción en:

- ⊖ Ansiolíticas
- ⊖ Hipnóticas
- ⊖ Anticonvulsivantes
- ⊖ Especiales y Compuestos relacionados ²⁰.

También, pueden diferenciarse según la duración de su acción en:

- ⊖ Prolongada: (mayor a 24 horas) diazepam, clordiazepoxido, clorazepato, clonazepam, etc.
- ⊖ Intermedia: (entre 12 y 24 horas) lorazepam, flunitrazepam, alprazolam, bromazepam, etc.
- ⊖ Corta: (entre 6 y 12 horas) oxazepam.
- ⊖ Ultracorta: (menor a 6 horas) midazolam y triazolam, etc ^{17,20,21}. El beneficio de las benzodiazepinas a corto plazo esta fuera de toda duda por su eficacia, rapidez de acción y seguridad dentro del margen terapéutico ^{5,15,16,18,19}. Sin embargo, estudios previos demuestran que el uso crónico de benzodiazepinas produce cambios en los parámetros farmacocinéticos y en la capacidad de respuesta farmacodinámica y se asocia con mayor riesgo de caídas, confusión, delirio, disminución de reserva cognitiva, de receptores GABAA y de la capacidad de utilizar redes neuronales alternativas debido a niveles más bajos de activación cerebral ²².

El uso de benzodiazepinas a largo plazo no se recomienda en adultos mayores. No obstante, el consumo de benzodiazepinas aumenta con la edad y suele ser crónico y muchas personas los toman durante años a pesar de la existencia de guías de buenas prácticas sugiriendo que la duración debería limitarse a unas pocas semanas ^{5,16,23,24,25}.

Las benzodiazepinas se encuentran entre los fármacos más recetados del mundo y se conoce que conducen a la dependencia física y a la adicción ¹⁵. La prevalencia de uso es elevada entre los pacientes mayores de 65 años en países desarrollados y oscila entre el 7 % y el 43 % ⁵. En países como Francia la prevalencia es del 30 %, en Canadá y en España es del 20 % y en Australia es del 15 % aproximadamente ¹⁸.

El aumento de población envejecida y del uso crónico de fármacos como las benzodiazepinas entre esta población, ha creado una alarma sanitaria entre los organismos oficiales, debido a los efectos adversos como el deterioro cognitivo de los

pacientes que las usan. Por lo que se está investigando en la actualidad aunque, sin llegar a un consenso, la posibilidad de una relación directa entre el uso de benzodiacepinas y el aumento del riesgo de demencia ²⁴.

4. JUSTIFICACIÓN

El extraordinario crecimiento de la población mayor de 65 años y el aumento de los costes sociosanitarios han pasado a estar entre las principales preocupaciones ciudadanas, políticas y sanitarias en todo el mundo ^{2,26}. El fenómeno del sobrevejecimiento está más presente en nuestra sociedad que nunca, cada vez hay más personas longevas y con mayores índices de dependencia ².

El envejecimiento de la población mundial está impulsando una epidemia importante como es la demencia ⁸. Se estima que más de 50 millones de personas se encuentran afectadas por esta enfermedad y se espera que la prevalencia mundial aumente considerablemente en las próximas décadas. Se han identificado muchos factores de riesgo potenciales para la demencia, incluido el uso de ciertos medicamentos entre los que se encuentran las benzodiazepinas ²⁷.

El elevado uso crónico de este fármaco ha creado una alarma sanitaria, ya que, el grupo de adultos mayores de 65 años es especialmente susceptible a las consecuencias adversas de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM), debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad ²⁸.

Varias guías sobre prescripción de fármacos y múltiples organizaciones médicas y psiquiátricas importantes, incluida la Sociedad Estadounidense de Geriátrica, desaconsejan el uso de este fármaco en adultos mayores de 65 años. A pesar de estas recomendaciones, continúan prescribiéndose masivamente al grupo con mayor riesgo de efectos adversos graves ²⁹. Entre estos efectos adversos se incluye deterioro cognitivo, delirio, caídas y fracturas ²⁸.

En numerosos estudios se ha sugerido que el uso de benzodiazepinas provoca efectos perjudiciales permanentes sobre la cognición y con ello un mayor riesgo de demencia. Demostrar esta relación supone un desafío ya que, los síntomas prodrómicos de la demencia se tratan en múltiples ocasiones con benzodiazepinas, lo que puede generar confusión para identificar la causa ^{27,30}.

Contamos con numerosos estudios que hablan sobre el uso de benzodiazepinas entre adultos mayores de 65 años y el deterioro cognitivo, sin embargo, no hay suficientes donde se valore la relación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de padecer demencia ³¹.

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: Los adultos mayores de 65 que consumen benzodiazepinas tienen mayor riesgo de padecer demencia.

1.1. Objetivo Principal

- Realizar un estudio de revisión de la literatura científica disponible, para identificar los aspectos más importantes de estudios primarios, con el fin de resumir y analizar la información existente sobre el riesgo de padecer demencia entre la población adulta mayor que consume benzodiazepinas.

1.2. Objetivos Secundarios

- Revisar las bases de datos Pubmed, Science direct, Scopus, Web of science y Dialnet plus, para la selección de artículos relacionados con el consumo de benzodiazepinas en adultos mayores y el riesgo de demencia.
- Identificar los probables factores que se asocian con el riesgo de desarrollar demencia en consumidores de benzodiazepinas.

6. METODOLOGÍA

1.3. Ámbito geográfico y tipo de estudio

- Se ha llevado a cabo un estudio de revisión sistemática de la literatura, con el fin de conocer la evidencia existente de las investigaciones originales sobre el riesgo de desarrollar demencia entre la población mundial adulta mayor de 65 años de ambos sexos y sin distinción de raza o nacionalidad, consumidora de benzodiazepinas.
- Para la realización de esta revisión se han seguido las directrices de The Cochrane Collaboration con su manual “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones”, así como la Declaración “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA)”.

1.4. Elaboración de la pregunta de investigación

- Para optimizar la estrategia de búsqueda en las bases de datos científicas y delimitar el problema sobre el que se investiga, se utilizó la estrategia “PICO” para la construcción de la pregunta de investigación.

P: Problema o paciente, **I:** Intervención, **C:** Comparación o control y **O:** Resultados u Outcomes.

| | | | |
|----------|--------------------------------|----------|---|
| P | PACIENTE PROBLEMA | O | Población general de ambos sexos, sin distinción de raza o nacionalidad y mayores de 65 años. |
| I | INTERVENCIÓN | | Consumo de Benzodiazepinas. |
| C | COMPARACIÓN CONTROL | O | Población general de ambos sexos, sin distinción de raza o nacionalidad y mayores de 65 años que no consumen benzodiazepinas. |
| O | RESULTADOS OUTCOMES | U | Riesgo de desarrollar demencia. |

Tabla 1. Estrategia PICO para la pregunta de investigación

La pregunta de investigación quedó formulada de la siguiente forma:

“¿Existe mayor riesgo de desarrollar demencia entre personas adultas mayores de 65 años que consumen benzodiazepinas, que entre personas que no consumen benzodiazepinas?”

1.5. Estrategia de búsqueda

- Se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés y español de artículos indexados en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE y DIALNET PLUS. La búsqueda se realizó entre los meses de octubre a marzo de 2022. Los límites establecidos para la recuperación de los artículos variaron en función de las bases bibliográficas.
- Los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se emplearon para la búsqueda fueron: “benzodiazepines”, “dementia”, “elderly”, “aged” y “risk of dementia” con el conector booleano AND.
- Para la búsqueda en Dialnet plus se usaron, además, los siguientes términos Decs (Descriptores en Ciencias de la Salud) debido a que es una base de datos en español: “benzodiazepinas” y “demencia”.

1.6. Criterios de inclusión

- Estudios originales.
- Estudios en idioma inglés y español.
- Estudios realizados con humanos.
- Estudios que incluyeran los términos utilizados en la búsqueda.
- Estudios que incluyeran una muestra de personas > 65 años.
- Estudios publicados en los últimos 20 años.
- Estudios publicados en cualquier país.
- Estudios de cohortes y de casos y controles.

1.7. Criterios de exclusión

- Estudios no originales.
- Estudios realizados con animales.
- Estudios que incluyeran personas < 65 años.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones de la literatura.
- Estudios que no estuvieran en inglés y español.
- Estudios que no versaran sobre la demencia y las benzodiazepinas.

1.8. Calidad de los estudios seleccionados

- Como herramienta para evaluar la calidad de los estudios seleccionados, se utilizó la escala Ottawa, la cual es recomendada para la evaluación de estudios observacionales por las guías Cochrane (ver tablas 3-4).

7. RESULTADOS

1.9. Resultados de búsqueda

Una vez realizada la búsqueda, se identificaron los artículos potencialmente relevantes y se procedió a la selección y exclusión de artículos a través de la lectura de títulos y de resúmenes.

La estrategia de búsqueda identificó 533 artículos. De estos, 29 eran duplicados y 289 fueron excluidos en base a título y resumen. 65 artículos fueron leídos a texto completo. Por último, 15 cumplían los criterios y fueron incluidos en el estudio.

Figura 1: PRISMA flow diagram.

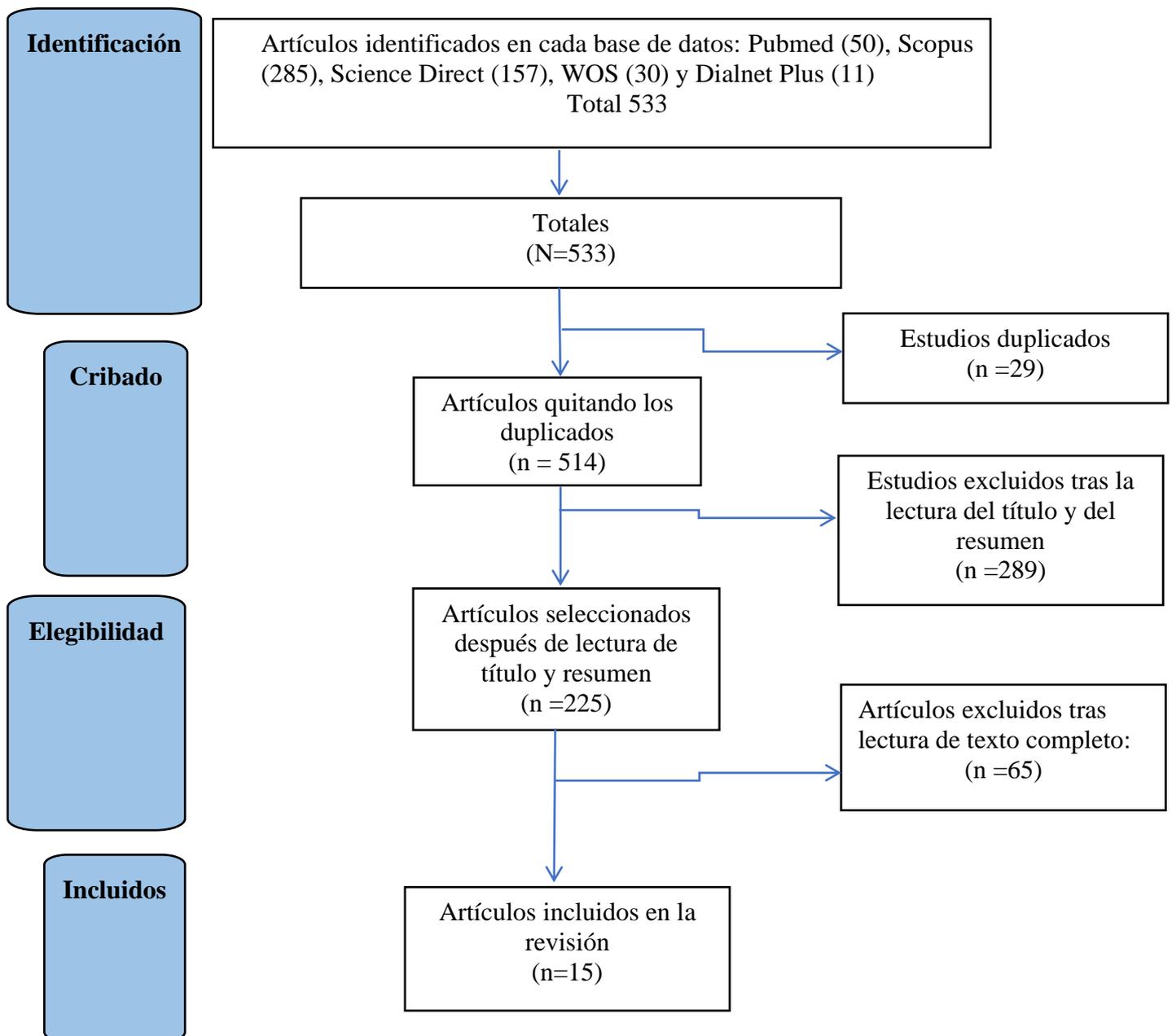


Tabla 2. Resultados estudios seleccionados

| AUTOR/AÑO/LUGAR | HIPÓTESIS/OBJETIVOS | DEMOGRAFÍA | DISEÑO | INSTRUMENTO DE MEDICIÓN | PRINCIPALES RESULTADOS | NIVEL EVIDENCIA OTTAWA |
|--|--|---|--|--|---|------------------------|
| Aldaz et al., 2021 (España) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y la demencia incidente. | Muestra representativa: Casos: 15.212 sujetos (casos=demencia). Controles: 62.397 sujetos. N: >=65 años. | Estudio analítico prospectivo anidado de casos y controles. | -AEMPS. -BIFAP. | El uso de benzodiazepinas aumentó el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. No se observaron diferencias estadísticas entre los fármacos de acción corta y de acción prolongada. Parece haber una asociación débil entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia, el riesgo aumenta con una mayor exposición. | 8 |
| Baek et al., 2020 (República de Corea) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de deterioro cognitivo o demencia. | Muestra representativa: 1.086.584 sujetos. Casos: 887 No Casos: 775.444 | Estudio de casos/no casos derivados de un estudio de casos y controles | -Korea Institute of Drug Safety & Risk Management-Korea adverse (KIDS-KD). -Korean Standard Classification of Diseases (KCD). | El uso de benzodiazepinas se asoció con un aumento de los pares de Efectos Adversos de deterioro cognitivo o demencia cuando se evaluó. Una asociación potencialmente mayor entre el uso de benzodiazepinas y el deterioro cognitivo o la demencia en mujeres y personas con polifarmacia. | 8 |
| Billioti et al., 2012 (Francia) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y la demencia incidente. | Muestra representativa: 3777 sujetos. Estudio de Cohortes: La muestra incluyó 1063 participantes. Estudio anidado de | Estudio de cohorte prospectivo y anidado de casos y controles. | -PAQUID. -Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised (DSM-III-R). | El uso de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de demencia. Los resultados del estudio anidado de casos y controles mostraron que el uso de benzodiazepinas se asoció con un aumento de del 50 % en el riesgo de demencia en comparación con quienes | 8 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| | | Casos y Controles: 467 sujetos como (<i>casos</i> =demencia) y 1810 sujetos como (<i>controles</i>). N:>=65 años. | | | nunca las usaron. | |
| Billioti et al., 2014 (Canadá) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia. | Muestra representativa: Casos (<i>casos</i> =demencia) 1796 sujetos. Controles 7184 sujetos. N:>=66 años. | Estudio retrospectivo de casos y controles. | -RAMQ. | El uso de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de demencia. La ansiedad, la depresión y el insomnio no alteraron este resultado. No se encontró asociación para una dosis y con la vida media del fármaco. La asociación más fuerte observada fue para exposiciones a largo plazo. | 8 |
| Gallacher et al., 2012 (Reino Unido) | La asociación entre el uso a largo plazo de benzodiazepinas y el riesgo de demencia. | Muestra representativa: Hombres nacidos entre 1920-1939. 1634 sujetos elegibles supervivientes 1134 (70 %) proporcionaron datos completos y son objeto de este análisis. | Estudio de cohorte prospectivo. | -Test of Cognitive Function (AH4). -National Adult Reading Test (NART). -Mini-Mental State Examination (MMSE). -Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). -General Health Questionnaire (GHQ-30). | Se mostró un marcado aumento en la incidencia de demencia, que persistió a pesar del ajuste por angustia psicológica y otras covariables. Exposiciones a largo plazo muestran una asociación mayor. La toma de benzodiazepinas se asocia con un mayor riesgo de demencia. | 8 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--|---|---|--|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> -Hachinski Ischaemic score. -Frontal Assessment Battery. -Informant Questionnaire on Cognitive Decline. -CAMCOG. -CAMDEX. | | |
| Gray et al., 2016 (Estados Unidos) | Un mayor uso de benzodiazepinas se asocia con un mayor riesgo de demencia o un deterioro cognitivo más rápido. | Muestra representativa: 3434 sujetos sin demencia. N: >=65 años. | Estudio de cohorte prospectivo. | -The cognitive abilities screening instrument (CASI). | Durante un seguimiento medio de 7,3 años, 797 participantes (23,2 %) desarrollaron demencia. Un mayor uso de benzodiazepinas no se asoció con un deterioro cognitivo más rápido. Estos resultados no respaldan una asociación causal entre el uso de benzodiazepinas y la demencia | 8 |
| Grossi et al., 2019 (Reino Unido) | El uso de benzodiazepinas podría aumentar el riesgo de demencia. | Muestra representativa: 13.004 sujetos sin demencia. N: >=65 años. | Estudio multicéntrico de cohorte prospectivo. | <ul style="list-style-type: none"> -The Mini-Mental State Examination (MMSE). -Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (AGECAT). -UK National Health Service Read codes. | No se encontró una asociación significativa entre la demencia y el uso de BZD de acción corta o media, de acción prolongada. | 8 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| Hafdi et al., 2020 (Países Bajos) | Examinar la asociación de las benzodiazepinas con el riesgo de demencia. | Muestra representativa: 3.526 sujetos sin demencia. N: >=65 años. | Estudio de cohorte prospectivo. | -The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV. -The Mini-Mental State Examination (MMSE) -The Geriatric Depression Scale. | En este estudio donde las personas mayores viven en la comunidad, el uso de benzodiazepinas no se asoció con un mayor riesgo de demencia. | 8 |
| Imfeld et al., 2015 (Reino Unido) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de enf. Alzheimer o demencia vascular. | Muestra representativa: 52.918 sujetos Casos (casos= EA+DV+OD) 26.459 sujetos. Controles 26.459 sujetos. N: >=65 años. | Estudio retrospectivo de casos y controles. | -Clinical Practice Research Datalink (CPRD) -Instituto Nacional de Investigación Sanitaria (NIHR) del Servicio Nacional de Salud (NHS) y el Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios. | Después de tener en cuenta el uso de benzodiazepinas iniciado durante la fase prodrómica y el uso a largo plazo de benzodiazepinas no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar enf. Alzheimer, Demencia Vascular o otras Demencias. | 6 |
| Lagnaoui et al., 2002 (Francia) | La posible asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia en ancianos. | Muestra representativa: 3.777 sujetos Casos (casos=demencia) 150 sujetos. Controles 3.519 sujetos. | Estudio anidado de casos y controles. | -PAQUID. -The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. | Los sujetos que alguna vez han usado benzodiazepinas se asociaron con un riesgo significativamente mayor de demencia. Nuestro hallazgo sugiere que el uso anterior de benzodiazepinas podría ser un factor de riesgo para la demencia, pero se necesita una investigación más | 7 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---------------------------------------|--|--|---|
| | | N: >=65 años. | | | detallada para que haya una asociación causal. | |
| Nafti et al., 2020 (Canada) | La posible asociación entre el uso de benzodiazepinas y la incidencia de no deterioro cognitivo, de demencia y de enf. Alzheimer (EA) en ancianos. | Muestra representativa: 10.263 sujetos fueron incluidos 5.281 sujetos. N: >=65 años. | Estudio longitudinal multicéntrico. | -Mini-Mental State Examination (3MS). -DSM-III-R. -DSM-IV -The International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) | El uso de benzodiazepinas puede contribuir a un mayor riesgo de deterioro cognitivo en la población de edad avanzada. Sin embargo, no se refuerza en la investigación la sospecha de un mayor riesgo de demencia, específicamente EA, entre los usuarios de benzodiazepinas. Más bien, parece que los efectos de las benzodiazepinas sobre la función cognitiva podrían empeorar la expresión clínica de la demencia temprana que desencadenar la aparición de esta enfermedad. Se debe tener precaución al prescribir benzodiazepinas para preservar la función cognitiva global. | 8 |
| Richardson et al., 2019 (Reino Unido) | La asociación entre el uso de benzodiazepinas y la incidencia de demencia posterior según las opciones de diseño del estudio. | Muestra representativa: Casos 40.770 sujetos. (casos=demencia). Controles 283.933 sujetos. N: >=65 años. | Estudio anidado de casos y controles. | -Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). | El nuevo uso de benzodiazepinas no se asoció significativamente con un mayor riesgo de demencia. | 7 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|---|---|---|
| Richardson et al., 2020 (Reino Unido) | Estimar correlación entre la neuropatología (demencia) en el momento de la muerte y el uso previo de benzodiazepinas y fármacos anticolinérgicos. | Muestra representativa: 298 sujetos N: >=65 años. | Estudio multicéntrico longitudinal. | -DSM-III-R. -The Mini-mental State Examination (MMSE). -The Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). -The Cambridge Medical Examination for the Elderly (CAMDEX). | El cambio neuropatológico de la demencia fue similar en sujetos que estuvieron expuestos y otros que no. No se encontró evidencia de que el uso de benzodiazepinas se asocie con demencia. | 8 |
| Shash et al., 2016 (Francia) | La asociación del uso de benzodiazepinas con un mayor riesgo de demencia. El riesgo es mayor con las benzodiazepinas de vida media corta o larga y se extiende a otras drogas psicotrópicas. | Muestra representativa: 8240 sujetos sin demencia. N: >=65 años. | Estudio de cohorte prospectivo. | -Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). -The Mini-Mental State Examination (MMSE). -DSM-IV. | Durante una media de 8 años de seguimiento, se observaron 830 casos incidentes de demencia. Los usuarios de la muestra que tomaban benzodiazepinas al inicio del estudio tuvieron un 10 % más de riesgo de demencia. Por otra parte, los usuarios de benzodiazepinas de vida media prolongada tenían mayor riesgo de demencia en comparación con los usuarios de benzodiazepinas de vida media corta. | 6 |
| Tseng et al., 2020 (Taiwán) | Evaluar el riesgo de las benzodiazepinas para el desarrollo posterior de demencia, teniendo en cuenta especialmente su vida media. | Muestra representativa: 260.502 sujetos. N: >=65 años. | Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo. | -The National Health Insurance Research Database (NHIRD). -International | Los usuarios de BZD de acción corta tenían un mayor riesgo de demencia que los usuarios de BZD de acción prolongada. Las BZD pueden aumentar el riesgo de | 8 |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|
| | | | | Classification of Diseases ninth revision. Clinical Modification (ICD9-CM). | demencia. en un período de seguimiento de 10 años. | |
|--|--|--|--|---|--|--|

ⁱAEMPS

ⁱⁱBIFAP

ⁱⁱⁱPAQUID

^{iv}RAMQ

^vCAMCOG

^{vi}CAMDEX

^{vii}AOK

^{viii}DSM-IV

^{ix}DSM-III-R

^xKorean NHIS

^{xi}CFAS

¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

¹ La base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria.

¹ PAQUID epidemiological program on brain ageing.

¹ Base de datos del programa de salud de Quebec.

¹ Cambridge Cognition Examination.

¹ Cambridge Cognition Examination (Revised).

¹ Seguro de salud más grande de Alemania.

¹ Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

¹ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition.

¹ Sistema Nacional de Salud de Corea.

¹ The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study

Tras analizar diversos artículos, se seleccionaron un total de 15 estudios. Sus principales características se pueden consultar en la Tabla 2. Los estudios seleccionados tienen como objetivo común evaluar la asociación del uso de benzodiazepinas y el desarrollo posterior de demencia en una población mayor de 65 años.

En el artículo de Aldaz et al., (2021) ¹⁸ se utiliza información recogida durante 10 años al igual que en los artículos de Baek et al., (2020) ³⁴, Billioti et al., (2014) ⁶, Gray et al., (2016) ²⁵, Grossi et al., (2019) ³⁶ y Nafti et al., (2020) ³⁸, sin embargo, los demás artículos de nuestro estudio recogieron información en un periodo de 6 a 20 años.

No existe unanimidad entre los resultados de nuestro estudio ya que, los artículos seleccionados son de países diferentes y extraen la información de distintos sistemas de salud, en el caso de Aldaz et al., (2021) ¹⁸ se utiliza la base de datos para investigación farmacoepidemiológica en atención primaria “BIFAP” de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios “AEMPS”, Baek et al., (2020) ³⁴ utiliza como base de datos el sistema de notificación de eventos adversos del Instituto Coreano de Seguridad de Medicamentos y Gestión de Riesgos “KIDS-KD”, Billioti et al., (2014) ⁶ la base de datos del programa de seguro de salud de Quebec “RAMQ”, Gray et al., (2016) ²⁵ la base de datos de un sistema de prestaciones médicas en el noroeste de EE. UU llamado Group Health y Tseng et al., (2020) ⁴⁰ la base de datos del sistema de salud de Taiwán “NHIRD”. Por otra parte, Lagnaoui et al., (2002) ²⁶ y Billioti et al., (2012) ³⁵ coinciden utilizando la base de datos del Programa de Investigación PAQUID “Personnes Agées Quid”. Así como, Imfeld et al., (2015) ³⁷ y Richardson et al., (2019) ⁷ coinciden en utilizar la base de datos del Clinical Practice Research Datalink “CPRD” con sede en el Reino Unido.

En el estudio de Aldaz et al., (2021) ¹⁸ se excluyeron los participantes diagnosticados con demencia vascular, demencia mixta y demencia con cuerpos de Lewy; similar al estudio de Nafti et al., (2020) ³⁸ donde se excluyeron los participantes con demencias diferentes a la enfermedad de Alzheimer y los diagnosticados con CIND. Por otra parte, en Billioti et al., (2012) ³⁵, Grossi et al., (2019) ³⁶, Hafdi et al., (2020) ²⁹, Lagnaoui et al., (2002) ²⁶, Shash et al., (2016) ¹⁹ y Tseng et al., (2020) ⁴⁰ se excluyeron a los participantes diagnosticados de demencia sin distinción de tipos. Entre las patologías

diferentes a las demencias y por las que se excluyeron participantes en los artículos seleccionados se encuentran los diagnósticos de enfermedad de Parkinson, de VIH/SIDA, alcoholismo, abuso de drogas, esclerosis múltiple, cáncer, enfermedad de la neurona motora o síndrome de Down coincidentes en Aldaz et al., (2021) ¹⁸, Imfeld et al., (2015) ³⁷ y en Richardson et al., (2019) ⁷.

En último lugar, se excluyeron participantes en los distintos estudios por la utilización de diferentes fármacos como en Aldaz et al., (2021) ¹⁸ donde se excluyeron pacientes en tratamiento con fármacos anticolinesterásicos o memantina, en Shash et al., (2016) ¹⁹ pacientes que usaban drogas psicotrópicas y en Hafdi et al., (2020) ²⁹ pacientes que usaban antidepresivos o antipsicóticos. Así como, en los estudios de Billioti et al., (2012) ³⁵, Gallacher et al., (2012) ²⁷ y Tseng et al., (2020) ⁴⁰ se excluyeron los participantes con antecedentes de uso de benzodiazepinas.

En los artículos de nuestro estudio se utilizó para el diagnóstico de las demencias el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 3-4 edición, la Clasificación Internacional de Enfermedades, la Clasificación Internacional de Atención Primaria, el Examen geriátrico automatizado para taxonomía asistida por computadora (AGECAT) y la Clasificación Estándar Coreana de Enfermedades 6-7 edición (KCD).

Los estudios que demostraron una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de padecer demencia en una población mayor de 65 años fueron Aldaz et al., (2021) ¹⁸, Baek et al., (2020) ³⁴, Billioti et al., (2014) ⁶, Billioti et al., (2012) ³⁵, Gallacher et al., (2012) ²⁷, Shash et al., (2016) ¹⁹ y Tseng et al., (2020) ⁴⁰. La proporción de estudios que no encontraron una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de desarrollar demencia fue mayor que los que demostraron esta asociación y entre ellos se encuentra Gray et al., (2016) ²⁵, Grossi et al., (2019) ³⁶, Hafdi et al., (2020) ²⁹, Lagnaoui et al., (2002) ²⁶, Nafti et al., (2020) ³⁸, Richardson et al., (2020) ³⁹, Richardson et al., (2019) ⁷ y Imfeld et al., (2015) ³⁷.

En el artículo de Aldaz et al., (2021) ¹⁸ realizaron el comienzo del estudio con un retraso de 3 años para minimizar el posible sesgo por los síntomas prodrómicos de la enfermedad. Los datos se agruparon por edad, sexo y periodo de seguimiento. También se separó a los sujetos del estudio según el tiempo de exposición a benzodiazepinas < 3

meses, entre 3-6 meses y > 6 meses y luego se separó a los sujetos en grupos según si usaron benzodiazepinas de vida media larga o de vida media corta. Se muestra una asociación débil entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, con un Odds Ratio (OR) ajustado igual a 1,05. No se observaron diferencias estadísticas entre los fármacos de acción corta y de acción prolongada. El riesgo es más evidente con tiempos de exposición más largos. En el artículo de Richardson et al., (2019) ⁷ realizaron el comienzo del estudio con un retraso de 4 años para evitar sesgos de los síntomas prodrómicos de la demencia.

En el artículo de Shash et al., (2016) ¹⁹ se dividió el estudio entre usuarios de benzodiazepinas, que al comienzo del estudio las consumían y los que empezaron a usarlas a los 2 años en la revisión. Además, de usuarios de benzodiazepinas de acción prolongada usuarios de benzodiazepinas de acción corta.

En Billioti et al., (2012) ³⁵ el nuevo uso de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de demencia, con un Odds Ratio ajustado igual a 1,60. Los resultados de un estudio complementario anidado de casos y controles mostraron que el uso esporádico de benzodiazepinas se asoció con un aumento de aproximadamente el 50 % en el riesgo de demencia, con un Odds Ratio ajustado igual a 1,55 en comparación con quienes nunca las usaron. Este resultado se mantuvo estable después del ajuste por posibles factores de confusión, incluido el deterioro cognitivo y la depresión. También se mantuvo firme cuando agrupamos cinco cohortes de nuevos usuarios de benzodiazepinas a lo largo del período de seguimiento de 15 años y en un estudio complementario anidado de casos y controles.

En Billioti et al., (2014) ⁶ para evitar sesgos se estudió la asociación con un uso de BZD de más de 5 años y se evaluó de 3 formas: consumo de BZD o no, dosis acumulada < 3meses, 3-6meses y > 6meses y BZD de acción corta o de acción larga. El uso esporádico de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, con un Odds Ratio ajustado 1,51. No se encontraron diferencias para exposiciones acumulativas de hasta tres meses. Para usos prolongados, el riesgo aumentó con la exposición acumulada. La asociación con la EA fue más fuerte para las BZD de acción prolongada 1,70 que para las de acción corta 1,43.

En Gallacher et al., (2012) ²⁷ los participantes fueron una población representativa de hombres que habían estado tomando benzodiazepinas regularmente en una o más fases mostraron un marcado aumento en la incidencia de demencia. Los sujetos expuestos en fases anteriores mostraron una mayor asociación que la exposición más reciente, en contra de lo que cabría esperar si esto se debiera a una causalidad inversa, aunque no se logró demostrar una relación dosis efecto de respuesta con la duración del fármaco.

En Gray et al., (2016) ²⁵ la exposición a benzodiazepinas se definió a partir de datos farmacéuticos computarizados de 10 años y consistió en las dosis diarias estandarizadas totales dispensadas (TSDD). No se encontró asociación con el nivel más alto de uso de benzodiazepinas para la demencia o la enfermedad de Alzheimer en comparación con el no uso. En relación con la falta de uso, hubo un riesgo ligeramente mayor de demencia para los participantes con uso bajo o moderado; mientras que, para la enfermedad de Alzheimer, se observó un mayor riesgo solo entre los participantes con bajo consumo.

En Grossi et al., (2019) ³⁶ estudio con 10 años de seguimiento no encontramos evidencia de un aumento del riesgo de demencia asociado al uso de benzodiazepinas o anticolinérgicos, pero no se puede descartar un efecto ya que el número de usuarios de benzodiazepinas en el estudio fue relativamente pequeño.

En Hafdi et al., (2020) ²⁹ los participantes que usaban benzodiazepinas, el 6 % desarrolló demencia frente al 7 % de los no usuarios. El uso persistente de benzodiazepinas al inicio y después de 2 años de seguimiento no alteró el resultado. El uso de benzodiazepinas no se asoció con un mayor riesgo de demencia. La exposición anticolinérgica alta persistente sí se asoció con un mayor riesgo de demencia.

En Lagnaoui et al., (2002) ²⁶ se realizó un estudio de casos y controles con la cohorte PAQUID, donde se controló por edad y sexo a los participantes del estudio. Los que alguna vez usaron benzodiazepinas se asociaron con un pequeño aumento del riesgo de demencia y con un OR de 1,7. Sin embargo, el uso actual no pareció aumentar el riesgo de padecer demencia. Habría la posibilidad de 2 sesgos, el de causalidad inversa donde se prescriben benzodiazepinas al comienzo de los primeros signos de la enfermedad, el cual, no parece probable ya que el uso actual no aumenta el riesgo de la enfermedad y el 2º fenómeno donde se suspende el fármaco cuando aparecen los primeros síntomas de la

enfermedad, lo que disminuye o enmascara la aparente asociación con uso actual, el cual es más factible.

En Nafti et al., (2020) ³⁸ al comparar usuarios de benzodiazepinas con los no usuarios, el uso actual de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de CIND mientras que no se observó asociación alguna entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia o EA. Todos estos efectos fueron similares entre hombres y mujeres.

En Richardson et al., (2019) ⁷ no hubo asociación entre ninguna nueva prescripción de benzodiazepinas y la demencia con un OR ajustado 1,03, mientras que se observó una asociación inversa entre los usuarios frecuentes.

En Richardson et al., (2020) ³⁹ el cambio neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer fue similar en los participantes que hayan estado expuestos y en los que no a cualquiera de los dos fármacos BZDS y Anticolinérgicos. Para el uso de benzodiazepinas, estimamos OR de 4,63 y 3,30 para pérdida neuronal en el núcleo basal y sustancia negra.

En Shash et al., (2016) ¹⁹ los usuarios de benzodiazepinas al inicio tenían un 10 % más de riesgo de demencia. Además, los usuarios de benzodiazepinas de vida media prolongada tenían un mayor riesgo de demencia en comparación con los usuarios de benzodiazepinas de vida media corta. Los usuarios de psicotrópicos tenían un mayor riesgo de demencia.

En Tseng et al., (2020) ⁴⁰ los usuarios de BZD de acción corta e hipnóticos z tenían un mayor riesgo de demencia que los usuarios de BZD de acción prolongada. Además, los sujetos que usaban concomitantemente 2 o más BZD o z-hipnóticos tenían un mayor riesgo de demencia que aquellos que usaban 1 de estos fármacos.

En Imfeld et al., (2015) ³⁷ el OR de desarrollar demencia tipo Alzheimer para quienes comenzaron con benzodiazepinas 1 año antes del diagnóstico fue de 2,20 y se redujo a 0,99 para quienes comenzaron entre 2 y 3 años antes. El OR de desarrollo de demencia vascular para aquellos que comenzaron las benzodiazepinas 1 año antes del diagnóstico fue de 3,30 y cayó a 1,16 para aquellos que comenzaron entre 3 y 4 años antes. Después

de tener en cuenta el uso de benzodiazepinas iniciado durante esta fase prodrómica, el uso a largo plazo de benzodiazepinas no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar EA o demencia vascular.

8. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática evidenciándose escasa información sobre el tema planteado solo se han seleccionado 15 estudios, de los cuales 7 reportan una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de padecer demencia entre la población adulta mayor de 65 años, en diferentes países del mundo, mientras que en los 8 restantes no se respalda un efecto causal entre el consumo de este fármaco y el riesgo de padecer demencia. Debido a la heterogeneidad de los resultados no se puede asegurar como cierta la hipótesis planteada.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura existente y se han revisado diferentes estudios. Dentro de las causas para descartar los diversos artículos se encuentran la asociación de benzodiazepinas con deterioro cognitivo y no con demencia; la población del estudio menor de 65 años como en Lee et al., (2018) ⁴¹, Gomm et al., (2016) ⁴², Wu et al., (2009) ⁴³ y Wu et al., (2011) ⁴⁴ y la asociación aislada de un tipo de benzodiazepinas con la demencia.

En la mayoría de los estudios encontrados se indica que este tipo de fármacos se utilizan de forma frecuente en la población anciana para tratar el insomnio, la ansiedad, la depresión, etc. Sin embargo, las guías de práctica clínica desaconsejan la utilización de este tipo de fármacos durante tiempo prolongado en esta población por los efectos adversos que provocan Álvarez Mazariegos et al., (2019) ⁴⁵.

En estudios como el de Aldaz et al., (2021) ¹⁸ y el de Billioti et al., (2014) ⁶ no se encontraron diferencias significativas entre el uso de benzodiazepinas de acción prolongada y de acción corta con respecto al riesgo que provocan en la población, sin embargo, en Shash et al., (2016) ¹⁹ los usuarios de benzodiazepinas de acción prolongada tenían mayor riesgo de demencia que los usuarios de benzodiazepinas de acción corta, al contrario que en Tseng et al., (2020) ⁴⁰.

Según diversos estudios como el de Aldaz et al., (2021) ¹⁸, Billioti et al., (2014) ⁶ y Gallacher et al., (2012) ²⁷ el riesgo de padecer demencia es mayor conforme se incrementan los tiempos de exposición a las benzodiazepinas, al contrario que en Gray et al., (2016) ²⁵ donde el riesgo fue mayor en la población con una mínima exposición.

En la mayoría de los estudios elegidos se ha realizado una primera división de los participantes por edad y sexo, además, de otras variables como el nivel educativo y diferentes patologías.

La heterogeneidad de los resultados de esta revisión se debe a la diferente metodología utilizada por los diversos autores. Se encontraron diferencias en la forma de determinar el uso de benzodiazepinas, la duración y la dosis, también en las características de las poblaciones estudiadas o en la forma de controlar las covariables.

Por otra parte, también pudieron influir en la diversidad de los resultados las diferencias entre las formas de recabar los datos de los participantes “las bases de datos de los diferentes servicios de salud, entrevistas cara a cara, entrevistas telefónicas o por correo electrónico” y las formas de diagnosticar la demencia a través de “el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 3-4 edición, el “AGECAT” y otros” como en Lagnaoui et al., (2002) ²⁶ y Shash et al., (2016) ¹⁹.

En varios artículos como Hafdi et al., (2020) ²⁹, Richardson et al., (2019) ⁷ y Tseng et al., (2020) ⁴⁰ no solo se estudió la asociación de benzodiazepinas con la demencia sino, el uso de fármacos anticolinérgicos, psicotrópicos y z-hipnóticos por otra parte, en otros como Baek et al., (2020) ³⁴, Billiotti et al., (2012) ³⁵, Imfeld et al., (2015) ³⁷, Lagnaoui et al., (2002) ²⁶ y Nafti et al., (2020) ³⁸ no se realizó una división entre los diferentes tipos de benzodiazepinas, simplemente se estudió si había habido consumo o no entre la población, esto también ha podido influir en los resultados del estudio.

9. CONCLUSIONES

Debido a la heterogeneidad en los resultados obtenidos en nuestra revisión no podemos asegurar que el consumo de benzodiazepinas en una población mayor de 65 años aumente el riesgo de padecer demencia. Sin embargo, no se deben infravalorar los hallazgos obtenidos puesto que prácticamente la mitad de los artículos de nuestro estudio demuestran una causalidad directa entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de padecer demencia. Sabemos con seguridad que, a mayor uso en el tiempo de benzodiazepinas, mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo y por lo tanto mayor riesgo asociado de desarrollar una enfermedad como la demencia.

Debemos recordar que las benzodiazepinas son fármacos que se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, la depresión y el insomnio y ninguna guía de práctica clínica recomienda el uso prolongado de este fármaco en adultos mayores ya que, es más difícil la deshabitación. Por eso se deben administrar con precaución y evaluar los riesgos, así como las alternativas terapéuticas disponibles para este tipo de pacientes.

Además, como hemos comentado anteriormente el uso de benzodiazepinas es para tratar síntomas que pueden ser prodrómicos de la demencia. Sabiendo esto, se deberían realizar pruebas neurológicas en la población adulta mayor de 65 años para detectar de una manera temprana la enfermedad antes del inicio del consumo de benzodiazepinas. Así como, retrasar el comienzo de los estudios 2-3 años y tener un seguimiento en el estudio de unos 10 años.

Se deberían realizar más estudios sobre el tema planteado en la población adulta mayor, ya que como hemos descrito con anterioridad, cada día la población envejecida aumenta y a su vez el uso de benzodiazepinas. Para los próximos estudios, se deberían unificar los diseños de los estudios, los criterios de inclusión de la población en el estudio como “la edad, el sexo, el nivel educativo, etc”, la forma de diagnosticar la demencia y la metodología utilizada para realizar los estudios como, por ejemplo: “las bases de datos sanitarios, la historia farmacológica, etc”, y así evitar la disparidad en los resultados.

Por otra parte, sería interesante realizar estudios de cada una de las benzodiazepinas por separado y no solo separarlos por su velocidad de acción, para comprobar si todas producen los mismos efectos adversos en la población adulta mayor.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 4 de octubre de 2021. [Citado 1 de mayo de 2022]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#>
2. Porcel MA, Valpuesta ER. Ageing in Spain: It's a challenge or social problem? *Gerokomos*. 2012;23(4):151–5.
3. Naciones Unidas [Internet]. Nueva York, EE. UU: Naciones Unidas; [Citada 1 de mayo de 2022]. Available from: <https://www.un.org/es/global-issues/ageing>
4. Rodríguez L. The World Health Organization report on ageing and health: A gift for the geriatrics community | El informe de la Organización Mundial de la Salud sobre envejecimiento y salud: un regalo para la comunidad geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(5):249–51.
5. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res* [Internet]. 2012;43(8):600–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159715>
6. De Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: Case-control study. *BMJ* [Internet]. 2014;349(September):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208536>
7. Richardson K, Mattishent K, Loke YK, Steel N, Fox C, Grossi CM, et al. History of Benzodiazepine Prescriptions and Risk of Dementia: Possible Bias Due to Prevalent Users and Covariate Measurement Timing in a Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2019;188(7):1228–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111865>

8. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013;9(1):63-75. e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305823/>
9. Pérez E, Milagros A. Artículos de Revisión La demencia: diagnóstico y evaluación. *Rev Espec Médico-Quirúrgicas*. 2005;10(3):6–13.
10. Gonz M, Mart C, Mart M, Gonz J, Gonz B, Subirana R. La enfermedad de Alzheimer. 2015;30(1):18–33.
11. Bancalero Romero C, Carrión Expósito L, Romero Mohedano C, Hans Chacón A, Quirós López A. Demencia por Cuerpos de Lewy: un síndrome clínico difícil de identificar. *Cuad Med psicossomática y Psiquiatr enlace* [Internet]. 2014;(110):11–7. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4802211.pdf>
12. María Á, Cucalón I. Demencia frontotemporal. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2007;36(1):139–56. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v36s1/v36s1a12.pdf>
13. Izquierdo Munuera E, Fernández E, Sitjas M, Elias M, Chesa D. Depresión Y Riesgo De Demencia Depression and Risk of Dementia. (31):31–52. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/neuropsiq//n87/n87a03.pdf>
14. Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (Quinta edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana. ISBN 978-8-4983-5810-0.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human

- Services Task Force on Alzheimer's Disease". *Neurology*. 34 (7): 939–44. doi:10.1212/wnl.34.7.939. PMID 6610841. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6610841/>
16. Castellanos Pinedo F, Cid Gala M, Duque San Juan P. Abordaje integral de la demencia. *Inf Ter del Sist Nac Salud* [Internet]. 2011;35(2):39–45. Available from: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_2_Abordaje.pdf
17. Vicens C, Fiol F. Deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter del Sist Nac Salud (Inf Ter Sist Nac Salud)* [Internet]. 2008;32(2):52–7. Available from: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_2DeshabBenzodiaAtenPrimaria.pdf
18. Aldaz P, Garjón J, Beitia G, Beltrán I, Librero J, Ibáñez B, et al. Association between benzodiazepine use and development of dementia. *Med Clínica English Ed*. 2021;156(3):107–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775320301913>
19. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(5):604–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526015029532>
20. Jacob L, Rapp MA, Kostev K. Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(6–7):191–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740636>

21. Moncrieff J. Las Benzodiazepinas. Hablando claro. 2019;149–56.
22. Valsecia M, Malgor L. Farmacología de las Benzodiazepinas y de la transmisión GABAérgica. Psicofarmacología. 2000;3–23.
23. Danza Á, Cristiani F, Interna GT-A de M, 2009 undefined. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas: Benzodiazepine-related risks. ScieloEduUy [Internet]. 2009; 4:103–7. Available from:
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>
24. Jeong W, Joo JH, Kim H, Kim YK, Park E-C, Jang S-I. Association Between the Use of Hypnotics and the Risk of Alzheimer’s Disease. J Alzheimer’s Dis [Internet]. 2021 Jun 15;81(4):1381–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34057146>
25. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: Prospective population-based study. BMJ. 2016;352. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837813>
26. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. J Clin Epidemiol. 2002;55(3):314–8. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089543560100453X>
27. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: Evidence from the Caerphilly Prospective Study (caps). J Epidemiol Community Health. 2012;66(10):869–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034632/>

28. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer, Presente terapéutico y retos futuros. *Rev Colomb Psiquiatria*. 2008;7753(September):215–38. Available from: https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502001000300002
29. Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Beishuizen CRL, Moll van Charante EP, Richard E, van Gool WA. Association of Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Usage With Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Feb 1;21(2):188-193.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300339>
30. Mattos MK, Sereika SM, Naples JG, Albert SM. Differences in Benzodiazepine Receptor Agonist Use in Rural and Urban Older Adults. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(3):289–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747828>
31. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies [Internet]. Vol. 91, *Mayo Clinic Proceedings*. 2016 [cited 2021 Oct 23]. p. 1632–9. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196\(16\)30509-2/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196(16)30509-2/fulltext)
32. Campanha AM, Ravagnani B, Milhoranca IA, Bernik MA, Viana MC, Wang YP, et al. Benzodiazepine use in Sao Paulo, Brazil. *Clinics*. 2020;75(Table 1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667494>
33. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: Results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar 1;23(3):212–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705064/>
34. Baek YH, Kim HJ, Bae JH, Lee H, Oh IS, Kim WJ, et al. Benzodiazepine-related cognitive impairment, or dementia: A signal detection study using a case/non-case approach. *Psychiatry Investig*. 2020;17(6):587–95. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450620/>

35. Billioti S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of Dementia: Prospective population-based study. *BMJ*. 2012;345(7880):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045258/>
36. Grossi CM, Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: A UK cohort study. *BMC Geriatr*. 2019 Oct 21;19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638906/>
37. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer’s Disease or Vascular Dementia: A Case–Control Analysis. *Drug Saf*. 2015;38(10):909–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123874/>
38. Nafti M, Sirois C, Kröger E, Carmichael PH, Laurin D. Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment–Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging. *Ann Pharmacother*. 2020;54(3):219–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595772/>
39. Richardson K, Wharton SB, Grossi CM, Matthews FE, Fox C, Maidment I, et al. Neuropathological Correlates of Cumulative Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Use. *J Alzheimer’s Dis*. 2020;74(3):999–1009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116256/>
40. Tseng LY, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY. Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics*. 2020 Jan 1;17(1):156–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802436/>

41. Lee J, Jung SJ, Choi JW, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(9):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248129/>
42. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimer's Dis*. 2016 Sep 6;54(2):801–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567804/>
43. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: Nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Oct 23];17(7):614–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19546656/>
44. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb 1;19(2):151–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064748112601602>
45. Álvarez Mazariegos, J. A; Flórez Menéndez, Gerardo; García Medina, Pablo; Gasull Molinera, Vicente; Gil Espallardo, Pedro Gabriel; Guardia Serecigni, Josep; Lorenzo González, Francisco David; Pascual Pastor, Francisco; Ruz Franzi I. Guía buen uso de benzodiazepinas. 2019. 26–30 p. Available from: [3162_27222_GUIA_Buen_Uso_Benzodiazepinas_maq.indd \(sanidad.gob.es\)](https://www.sanidad.gob.es/3162_27222_GUIA_Buen_Uso_Benzodiazepinas_maq.indd)

11. ANEXOS

Tabla 3. Escala Ottawa-Newcastle para la evaluación de los estudios seleccionados de casos y controles.

| AUTOR | TIPO DE ESTUDIO | SELECCIÓN (MÁX 4*) | COMPARABILIDAD (MÁX 2*) | EXPOSICIÓN (MÁX 4*) | PUNTUACIÓN TOTAL |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Aldaz et al., 2021 | Estudio anidado de casos y controles. | 3 | 2 | 3 | 8 |
| Baek et al., 2020 | Estudio anidado de casos y controles. | 3 | 2 | 3 | 8 |
| Billioti et al., 2012 | Estudio anidado de casos y controles. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Billioti et al., 2014 | Estudio de casos y controles. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Imfeld et al., 2015 | Estudio de casos y controles. | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Lagnaoui et al., 2002 | Estudio anidado de casos y controles. | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Richardson et al., 2019 | Estudio anidado de casos y controles. | 4 | 1 | 2 | 7 |

Tabla 4. Escala Ottawa-Newcastle para la evaluación de los estudios seleccionados de cohortes.

| AUTOR | TIPO DE ESTUDIO | SELECCIÓN (MÁX 4*) | COMPARABILIDAD (MÁX 2*) | EXPOSICIÓN (MÁX 3*) | PUNTUACIÓN TOTAL |
|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Gallacher et al., 2012 | Estudio de cohorte prospectivo. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Gray et al., 2016 | Estudio de cohorte prospectivo. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Grossi et al., 2019 | Estudio de cohorte prospectivo. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Hafdi et al., 2020 | Estudio de cohorte prospectivo. | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Nafti et al., 2020 | Estudio multicéntrico longitudinal | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Richardson et al., 2020 | Estudio multicéntrico longitudinal | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Shash et al., 2016 | Estudio de cohorte prospectivo. | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Tseng et al., 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo. | 4 | 1 | 3 | 8 |