



## Relación entre el consumo de Benzodiazepinas y el desarrollo de Alzheimer: Un metaanálisis.

### Relationship between benzodiazepine use and the development of Alzheimer's disease: A meta-analysis.

Reynaga Martínez J. G., Ponce Ayala J. E., Castañeda García A. A.

Facultad de Ciencias de la Salud Campus Gómez Palacio, Universidad Juárez del Estado de Durango.

Autor de correspondencia: Jorge Guillermo Reynaga Martínez

Correo: [jorgereynaga5b@gmail.com](mailto:jorgereynaga5b@gmail.com)

#### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia en adultos mayores y representa un importante problema de salud pública a nivel global. Diversas investigaciones han sugerido una posible asociación entre el uso crónico de benzodiazepinas (BDZ) y el riesgo de desarrollar EA. Este metaanálisis tuvo como objetivo analizar la relación entre el consumo de BDZ y el desarrollo de EA, a través de una revisión sistemática de estudios realizados en humanos en los últimos 15 años. Se incluyeron seis estudios de tipo casos y controles y cohortes, con un total de 659,756 pacientes. Cinco de los seis estudios mostraron una asociación positiva entre el consumo de BDZ y el riesgo de EA (OR=1.30; IC 95%: 1.09-1.54;  $p<0.00001$ ). Los hallazgos sugieren que el uso prolongado de BDZ podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de EA, posiblemente por su efecto sobre la plasticidad sináptica y la memoria. No obstante, existen limitaciones metodológicas y factores de confusión como comorbilidades no controladas. Este estudio contribuye a la evidencia sobre los efectos a largo plazo del uso de BDZ en adultos mayores y subraya la necesidad de precaución en su prescripción, así como de investigaciones longitudinales más extensas.

**Palabras clave:** Alzheimer, Benzodiazepinas, enfermedad de Alzheimer.

#### ABSTRACT.

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in older adults and represents a major global public health issue. Various studies have suggested a possible association between chronic use of benzodiazepines (BDZ) and the risk of developing AD. This meta-analysis aimed to examine the relationship between BDZ use and the development of AD through a systematic review of human studies conducted over the past 15 years. Six case-control and cohort studies were included, comprising a total of 659,756 patients. Five out of six studies showed a positive association between BDZ use and the risk of AD (OR=1.30; 95% CI: 1.09–1.54;  $p<0.00001$ ). The findings suggest that prolonged use of BDZ may be a risk factor for developing AD, possibly due to its effects on synaptic plasticity and memory. However, there are methodological limitations and confounding factors such as uncontrolled comorbidities. This study contributes to the growing body of evidence on the long-term effects of BDZ use in older adults and highlights the need for cautious prescription as well as further large-scale longitudinal research.

**Keywords:** Alzheimer's, Benzodiazepines, Alzheimer's disease.

## INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en personas mayores de 80 años con una prevalencia del 20%. A nivel mundial, la OMS estima que aproximadamente 60 millones de personas viven con esta enfermedad; mientras que, en México aproximadamente un millón 300 mil personas la padecen. La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible, donde hay deterioro cognitivo y conductual que interviene significativamente con el funcionamiento social y ocupacional (Dongol et al., 2024; Zarranz, 2024). Los tres factores de riesgo más importantes para esta enfermedad son el envejecimiento, la historia familiar de Alzheimer y la genética. Existen formas autosómicas dominantes (10%), los genes relacionados son los genes de la proteína precursora del amiloide (cromosoma 21), presenilinas 1 y 2 y la portación del gen de la Apo E (apolipoproteína épsilon) que posee tres alelos: E2, E3 y E4 (Zarranz, 2024).

La EA se caracteriza por el depósito de placa beta amiloide y ovillos tau-neurofibrilares en el cerebro; además, esta enfermedad se ha asociado con alteraciones de varios neurotransmisores como GABA o glutamato. El GABA se reduce en la EA y la restauración del efecto del GABA mediante las benzodiazepinas puede ayudar a tener un mejor pronóstico en pacientes con EA (Dongol et al., 2024; Zarranz).

El inicio de la EA es insidioso, sus manifestaciones clínicas evolucionan en un periodo de años y puede haber desde trastornos de memoria moderados hasta la dependencia total con pérdida cognoscitiva grave, además, se ve afectado el aspecto económico, las relaciones personales, familiares y laborales del paciente y de su familia (o cuidadores) (Harrison's, 2024). Las manifestaciones clínicas más precoces son los problemas de memoria reciente o de fijación, con dificultad para recordar hechos y conversaciones recientes, desorientación temporal y espacial incluso en espacios conocidos, con apatía y empobrecimiento de las relaciones sociales. Posteriormente hay pérdida progresiva de las funciones corticales, afasia, alexia, apraxia, agnosia, trastornos visuoespaciales y trastornos del comportamiento. En EA, hay pérdida de la memoria episódica, semántica y de trabajos; además, con el desarrollo de la enfermedad, viene el desarrollo concomitante de otras enfermedades como la ansiedad, la depresión, el insomnio o la paranoia, a medida que avanza la enfermedad los pacientes requieren apoyo para realizar actividades cotidianas como: vestirse, bañarse, comer e ir al baño (Zhang et al., 2024; Hou et al., 2023).

Las benzodiazepinas constituyen un grupo farmacológico de amplia prescripción en la práctica clínica. Estos medicamentos ejercen sus efectos sobre los receptores de benzodiazepinas en el sistema nervioso central, elevando el nivel del neurotransmisor inhibitorio GABA en el cerebro. El receptor es una proteína compuesta por cinco subunidades

transmembrana que, en conjunto, forman el receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA-A). El receptor GABA realiza su función mediante canales de cloro, de manera que al abrirse los canales de membrana la entrada de cloruro hace que las neuronas sean menos excitables (Hiu et al., 2003; Al-Kuraishy et al., 2023; Bounds et al., 2024; Etcheto et al., 2020). La absorción es oral y son liposolubles, tienden a acumularse en tejido graso, atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, pasando a la leche materna. La mayoría de estos tiene metabolismo hepático y eliminación renal, se clasifican según su vida media en ultracortas (<6 horas), cortas (6-20 horas) y larga (>20 horas). Son recetados para trastornos de ansiedad, en trastorno de angustia generalizada, durante tiempo limitado por el riesgo de demencia. Se utilizan fundamentalmente para abortar las crisis de ansiedad, además de trastornos fóbicos, estrés postraumático y TOC 's. Asimismo, se usan en insomnio, parasomnias, síndrome de abstinencia alcohólica, crisis convulsivas, contracturas musculares, trastornos bipolares o como anestesia (Hou et al., 2023). Al ser depresores del sistema nervioso central (SNC) inhiben específicamente el impulso respiratorio. Por lo cual, los pacientes pueden presentar sedación extrema, deterioro cognitivo y ataxia, a menudo acompañado de dificultad para hablar. El uso prolongado de estos medicamentos (>2 meses) ha demostrado ocasionar diversos efectos secundarios en una población de edad avanzada, causando tolerancia, dependencia y amnesia anterógrada (más frecuente en ancianos), ataxia, disartria y vértigo (Hiu et al., 2003; Al-Kuraishy et al., 2023; Bounds et al., 2024; Etcheto et al., 2020). Debido a que las benzodiazepinas son moduladores positivos del receptor GABA A, disminuyen la activación del cerebro y reducen la plasticidad sináptica, afectando la habilidad del paciente de crear nueva memoria. Por lo tanto, las benzodiazepinas interfieren con la función de la sinapsis excitatoria, la cual es requerida para la memoria [8]. Existen puntos controvertidos sobre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de EA, por ejemplo, el uso prolongado de lorazepam de acción intermedia ejerce efectos amnésicos debido a la atenuación de la plasticidad sináptica y el deterioro de la memoria de reconocimiento; por otro lado, hay teorías que indican que estos fármacos pueden tener un efecto protector contra el desarrollo de la EA al reducir la fosforilación de tau, la neuroinflamación y la progresión de esta patología (Al-Ku et al., 2023).

A pesar de las ventajas terapéuticas que tienen estos fármacos, el uso crónico de estos sigue siendo algo cada vez más común, al igual que la incidencia de la EA. Por lo cual, el objetivo de esta investigación es analizar y discutir la evidencia disponible sobre la relación que hay entre el consumo de benzodiazepinas y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

## JUSTIFICACIÓN

El propósito de esta investigación es determinar si existe una relación causal entre el consumo de benzodiazepinas y el riesgo de desarrollar Alzheimer. Los resultados de este metaanálisis pueden tener implicaciones significativas para la práctica clínica, la educación hacia la población médica y población en general sobre el uso seguro de medicamentos. Además, contribuirá al conocimiento científico general sobre los factores de riesgo para el desarrollo de Alzheimer y, a su vez, logrará un impacto positivo en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

Los beneficiarios de los resultados de esta investigación incluirían a médicos, pacientes, cuidadores, formuladores de políticas de salud y la sociedad. Los médicos podrán tomar decisiones más informadas sobre la prescripción de benzodiazepinas, considerando el riesgo potencial del desarrollo del Alzheimer. Los pacientes y cuidadores podrán estar mejor informados sobre los posibles riesgos asociados con estos medicamentos y, las políticas de salud, podrían ajustarse para promover un uso más seguro y responsable de las benzodiazepinas, lo que potencialmente reduciría la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer.

El alcance social de esta investigación es amplio debido a que aborda una preocupación de salud pública relevante. De igual manera, al mejorar la comprensión de la relación entre el consumo de benzodiazepinas y el Alzheimer, se contribuirá al conocimiento científico sobre la neurología de la enfermedad y las estrategias de prevención. Esto puede tener implicaciones más amplias para la salud mental y el envejecimiento saludable.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó la búsqueda de las palabras clave siguiendo la metodología “PIO”, la población fue “Humans”, la intervención “Benzodiazepines” y el hallazgo “Alzheimer's”. La revisión de literatura se realizó en múltiples bases de datos como: PubMed, Google Scholar, Science Direct, con un máximo de 15 años de antigüedad y que fueran elaborados en inglés.

### Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión de la información son estudios que no abordan el tema de la relación entre el consumo de benzodiazepinas y el desarrollo de Alzheimer de manera directa, estudios con metodología y resultados incompletos, que no sean metaanálisis y estudios no realizados en humanos.

### Recopilación de información.

Se recopiló un total de 109 publicaciones, de las cuales 65 fueron descartadas debido al no abordamiento directo de la relación entre el consumo de benzodiazepinas y el desarrollo de Alzheimer, 34 publicaciones fueron descartadas debido a su metodología o resultados incompletos y, 4 publicaciones más, fueron descartadas debido a publicaciones repetidas (Figura 1). Finalmente, en este metaanálisis se analizarán un total de 6 artículos. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de las publicaciones utilizadas | R.

Autor	Año	Tipo de estudio	País	Periodo de estudio	Pacientes
1. Tapiainen, et al.	2018	Casos y controles	EUA	2005-2011	70,719
2. Saarelainen, et al.	2015	Cohorte y retrospectiva	Finlandia	2005-2011	51,981
3. Aldaz, et al.	2020	Casos y controles	España	2017	77,609
4. Imfeld, et al.	2015	Casos y controles	R.U.	1998-2013	52,918
5. Biollioti de Gage, et al.	2014	Casos y controles	Canadá	2000-20009	8980
6. Gray, et al.	2016	Casos y controles	EUA	No específica	4274

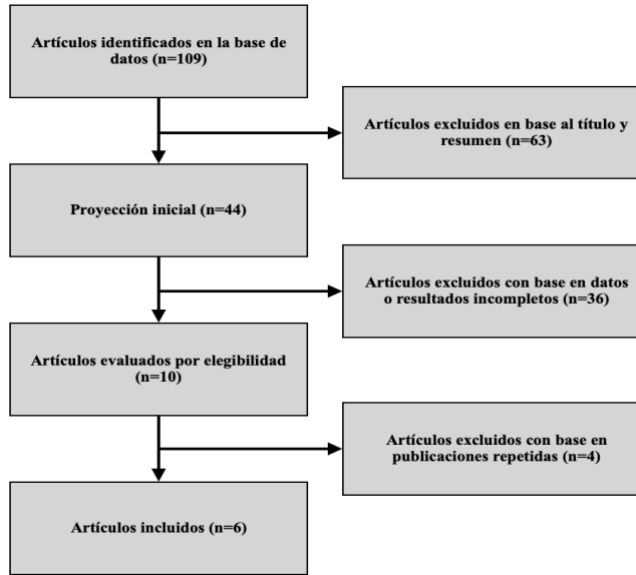


Figura 1. PRISMA

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en este metaanálisis incluyeron estudios de casos y controles y cohortes logrando así obtener fuentes de información más precisas y de mejor calidad, estos estudios tuvieron un periodo de seguimiento de EA en sus pacientes de hasta 10 años, logrando evitar el sesgo que causaría el haber usado artículos que estudiaran el uso agudo de benzodiazepinas. En total fueron 659,756 pacientes los que se tomaron en cuenta para este estudio. De los 6 estudios incluidos en este metaanálisis 5 demostraron que hay un aumento en el riesgo de desarrollar EA, mientras que, un estudio no demostró significancia entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de EA. Los usuarios de benzodiazepinas tienen 1.30 más veces de desarrollar EA que los pacientes que no las consumen (OR 1.30, 95% CI 1.28-1.31).  $P=0.00001$ ; con una heterogeneidad del 99%. Usando como prueba no paramétrica chi cuadrada. El análisis reveló un riesgo relativo combinado de 1.22 (95% CI 1.07-1.39), lo que indica un factor protector contra el desarrollo de EA, sin embargo, al desglosar los estudios involucrados en este metaanálisis y calcular el porcentaje de los pacientes con consumo crónico y sin consumo de benzodiazepinas que desarrollaron EA, podemos observar que en los 6 estudios hay un mayor porcentaje de personas que desarrollaron EA en el grupo de pacientes que consumieron benzodiazepinas.

En la tabla 2, comparamos el total de pacientes que desarrollaron Alzheimer (eventos) en un grupo donde consumen benzodiazepinas y otro donde no consumen; encontramos una diferencia de hasta un 10% más de pacientes que desarrollaron EA que consumieron Benzodiazepinas en comparación con el grupo que desarrolló

EA y no consume benzodiazepinas (aumento de riesgo relativo de 50%). En 5 de los 6 estudios analizados en este artículo, muestran que no consumir benzodiazepinas es un factor protector para el desarrollo de EA, mientras que solo en un artículo no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que consumen benzodiazepinas y los que no consumen benzodiazepinas; el diagrama de Forest (Figura 2), indica un factor protector contra EA el no consumir benzodiazepinas, por lo que, el consumo de benzodiazepinas es un factor de riesgo para el desarrollo de EA (OR= 1.30; IC: 1.09-1.54). Con una  $p$  de 0.00001. La relación entre los casos (eventos) y controles era 2:1, logrando que nuestra investigación tuviera menor sesgo en comparación a una relación de casos y controles 1:1. Además, los criterios de inclusión y exclusión en este metaanálisis probablemente sean otro factor a tomar en cuenta para saber porque los resultados fueron diferentes a los de otros metaanálisis, ya que los artículos incluidos en esta investigación pasaron por criterios rigurosos en comparación a otros metaanálisis; por ejemplo, descartar estudios que investigaron otros tipos de demencia, o estudios donde investigaban el consumo de benzodiazepinas junto con antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, etc.

A pesar de los hallazgos significativos, nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, por ejemplo, muchos de los pacientes que participaron en los estudios analizados en este metaanálisis, contaban con otras condiciones como alcoholismo, tabaquismo, ansiedad, depresión, etc., siendo esta una variable tan grande y probablemente influyente en los resultados que no pudimos controlar a la hora de realizar este análisis. Inferimos que la farmacocinética y la farmacodinamia de las benzodiazepinas se ve alterada en pacientes mayores de 60 años, ya que se ha demostrado que algunos de los efectos secundarios como sedación diurna y la disminución de las funciones cognitivas son más frecuentes en personas mayores; gracias a que las benzodiazepinas son agonistas del receptor GABA-A disminuyen la actividad cerebral y la plasticidad sináptica, a su vez provocando que los pacientes tengan dificultades para crear nuevas memorias, estos fármacos interfieren con la excitabilidad neuronal requerida para crear nuevas memorias, además que contribuyen a la pérdida de memoria episódica, semántica, de procedimientos y pérdida de las funciones cognitivas como atención, cálculo, comprensión y lenguaje (Dongol et al., 2024; Trifiro & Spina, 2011; Stern, 2002). El uso de benzodiazepinas induce deterioro cognitivo leve amnésico como no amnésico; además de que se encontró una progresión más rápida de EA en los últimos años ( Ghoneim, 1990; Curra, 1986; Busse et al., 2006). Además, el uso crónico de benzodiazepinas induce una regulación negativa de los receptores de unión, y la reducción en el número de estos receptores se encuentra asociada con ciertos grados de deterioro cognitivo (Hutchinson et al., 1996; Shimohama, 1988).

**Tabla 2. Comparación entre consumidores de benzodiazepinas y grupo control en el desarrollo de Alzheimer**

Estudio o Subgrupo	Con Benzodiazepinas		Sin Benzodiazepinas		OR	
	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	IV, Random, 95% IC
Tapiainen, et al. 2018	28, 462 (21.37%)	133, 208	35, 627 (18.66%)	190, 924	54.10%	1.18 [1.16-1.21]
Saarelainen, et al. 2015	13, 341 (33.05%)	40, 369	38, 640 (22.52%)	171, 586	23.20%	1.70 [1.66-1.74]
Aldaz, et al. 2020	6, 836 (21.18%)	32, 282	8, 376 (18.48%)	45, 327	12.90%	1.19 [1.14-1.23]
Imfeld, et al. 2015	4, 878 (50.43%)	9, 672	11, 945 (49.82%)	23, 974	8.00%	1.02 [0.98-1.07]
Billioti de Gage, et al. 2014	894 (23.37%)	3, 767	902 (17.3%)	5, 213	1.40%	1.49 [1.34-1.65]
Gray, et al. 2016	219 (21.51%)	1, 018	418 (17.3%)	2, 416	0.50%	1.31 [1.09-1.57]
Total (95% IC)		220, 316		439, 440	100.00 %	1.30 [1.09-1.54]
Eventos totales	54, 630	24. 80%	95, 908	21.83%		

En el metaanálisis realizado por Luchetta RC se menciona que el uso de benzodiazepinas puede desarrollar demencia, sin embargo, no es posible reconocer si el uso de los medicamentos aumenta el riesgo de los tipos específicos de demencia, como enfermedad de Alzheimer, demencias vasculares, así como del uso de las benzodiazepinas de corta y larga duración. De igual forma, encontramos información que apoya a nuestra hipótesis mencionada ya que, en los estudios realizados por Gray, Biliotti de Gage y Aldaz encontramos un resultado en común. Y es que el uso de benzodiazepinas llega a aumentar ligeramente el riesgo de padecer EA, no obstante, los tres estudios coinciden en la misma información; hay gran relación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de la enfermedad, pero es necesario seguir investigando acerca de esto a causa de que el tiempo de realización de los estudios fueron de corta duración (3 meses a 5 meses), por lo cual, un estudio longitudinal con mayor duración podría ser la mejor forma de corroborar dichas hipótesis (Aldaz et al., 2020; Gray et al., 2016; Billioti et al., 2014).

Por otra parte, Imfeld señala que en sus resultados el uso de benzodiazepinas tiene un factor protector, contra el desarrollo de EA o algún otro tipo de demencia, pero no proporciona alguna hipótesis acerca del por qué el mecanismo de acción del medicamento podría estar relacionado con ese resultado.

Por su parte, menciona que podrían favorecer a los pacientes de forma clínica, ya que mejoran el sueño, y la privación del sueño suele aumentar los niveles de Ab42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). A pesar de esto, se ha demostrado que las benzodiazepinas son fármacos que en su mayoría se usan de forma crónica para tratar trastornos de ansiedad, crisis de angustia, fobias, episodios maníacos, entre otros trastornos, mientras que para el insomnio solo están indicados por períodos breves de tiempo, por lo que una limitante en este estudio es el periodo en el que los pacientes consumen benzodiazepinas, los efectos que causan estos fármacos sobre la EA serán diferentes dependiendo si su uso es crónico o no (Trifiro & Spina 2011; Dellóso & Lander, 2013).

En cambio, Aldaz encontró una diferencia significativa entre los pacientes que consumían y los que no consumen benzodiazepinas, a pesar de esto creemos que sus resultados pueden estar sesgados ya que estudiaron el desarrollo de EA en pacientes que consumían opioides, antidepresivos, psicoestimulantes, antiparkinsonianos y antihistamínicos de 1° generación (Aldaz et al., 2020).

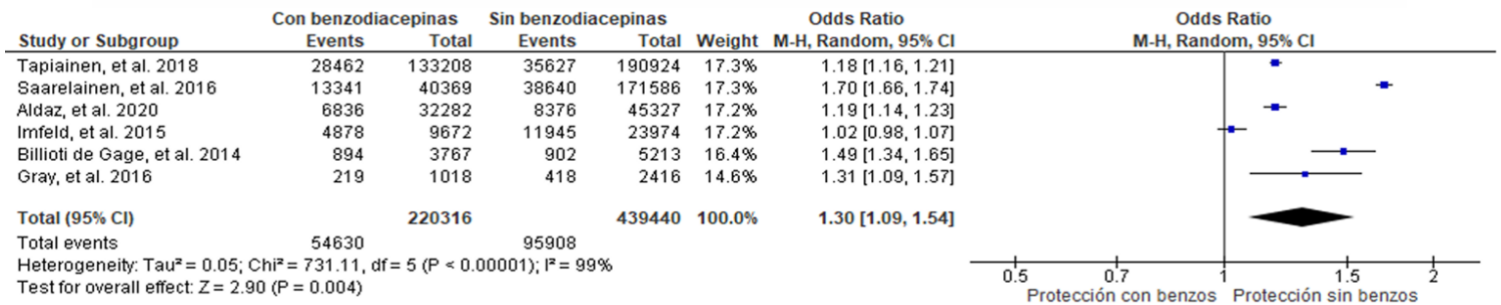


Figura 2. Diagrama de Forest de los artículos seleccionados en comparación con el placebo/control.

## CONCLUSIÓN.

Los resultados de este metaanálisis sugieren una relación significativa entre el consumo crónico de Benzodicepinas y el desarrollo de EA; sin embargo, consideramos que aún son necesarias más investigaciones para poder esclarecer algunas incógnitas, como el impacto de otros factores como el alcoholismo, tabaquismo, etc., que también influyen en el desarrollo de EA, ya que fueron factores que no pudimos controlar en este metaanálisis. A pesar de las limitaciones de esta investigación consideramos que aporta conocimiento valioso, especialmente para los médicos, ya que podrán tomar decisiones más acertadas al recetar estos fármacos a pacientes con riesgo de desarrollo de EA o aquellos que ya estén cursando con la enfermedad. Además, estos hallazgos pueden ayudar a crear conciencia en los mismos pacientes sobre lo peligroso que es el auto recetarse benzodicepinas

En conclusión, este metaanálisis demostró que el uso crónico de Benzodicepinas contribuye al desarrollo de la EA, reafirmando la contraindicación de estos fármacos en pacientes que sufran EA o que tengan factores de riesgo conocidos (el envejecimiento, historia familiar de Alzheimer para desarrollar esta enfermedad y la portación del gen APOε4) para desarrollar esta enfermedad.

## Contribución de los autores.

Todos los autores participaron en igual medida en la búsqueda de la información, su análisis y revisión, corroborando la pertinencia de los artículos elegidos y una adecuada redacción.

## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Saad, H. M., & Batiha, G. E. (2023). Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*, 31(1), 221–230. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01099-4>
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alsayegh, A. A., Abusudah, W. F., Almohmadi, N. H., Eldahshan, O. A., Ahmed, E., & Batiha, G. E. (2023). Insights on benzodiazepines' potential in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 320, 121532. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121532>
- Aldaz, P., Garjón, J., Beitia, G., Beltrán, I., Libroero, J., Ibáñez, B., ... Ariz, M. J. (2020). Association between benzodiazepine use and development of dementia. *Medicina Clínica*. doi:10.1016/j.medcli.2020.02.006.
- Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, Schwenkglens M, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. *CNS Drugs*. 2017;31(3):245-251. <https://doi:10.1007/s40263-016-0404-x>
- Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tournier, M., ... Begaud, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*, 349(sep09 2), g5205–g5205. doi:10.1136/bmj.g5205.
- Borda, M. G., Jaramillo-Jimenez, A., Oesterhus, R., Santacruz, J. M., Tovar-Rios, D. A., Soennesyn, H., Cano-Gutierrez, C. A., Vik-Mo, A. O., & Aarsland, D. (2021). Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 36(6), 917-925. <https://doi.org/10.1002/gps.5494>
- Bounds CG, Patel P, Nelson VL. Benzodiazepines. [Updated 2024 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
- Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2176-85.
- Candon, M., Strominger, J., Gotlieb, E., & Maust, D. T. (2022). Nursing Home Characteristics Associated with High and Low Levels of Antipsychotic, Benzodiazepine, and

Opioid Prescribing to Residents with Alzheimer's Disease and Related Dementias: A Cross-Sectional Analysis. *Journal Of The American Medical Directors Association*, 23(11), 1780-1786.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.05.025>

Chan, T., Leung, W. C., Li, V., Wong, K. W., Chu, W., Leung, K., Ng, Y., Kai, Y. G., Shea, Y., Chang, S. R., & Chu, L. (2017). Association between high cumulative dose of benzodiazepine in Chinese patients and risk of dementia: a preliminary retrospective case-control study. *Psychogeriatrics*, 17(5), 310-316. <https://doi.org/10.1111/psyg.12239>

Compendio de guías clínicas en psiquiatría Adultos, 1.<sup>a</sup> Edición. FR De la Peña Olvera, APM Ediciones y Convenciones en Psiquiatría, 2017.

Curran HV. Tranquilizing memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol* 1986;23:179-213.

De Salud, S. (s/f). Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores. [gob.mx. Recuperado el 3 de abril de 2025, de https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores](https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores)

Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013;28:7-20.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. (2017). *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-393-10*.

Dongol, A., Xie, Y., Zheng, P., Chen, X., & Huang, X. (2024). Olanzapine attenuates amyloid- $\beta$ -induced microglia-mediated progressive neurite lesions. *International Immunopharmacology*, 137, 112469. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112469>

Etcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, Beas-Zarate C, Castro-Torres RD, García ML, Bulló M, Auladell C, Folch J, Camins A. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 8;11:344. doi: 10.3389/fnagi.2019.00344. PMID: 31969812; PMCID: PMC6960222.

Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990;72:926-38.

Gray, S. L., Dublin, S., Yu, O., Walker, R., Anderson, M., Hubbard, R. A., ... Larson, E. B. (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*, i90. doi:10.1136/bmj.i90.

Harrison's: Principles of Internal Medicine, 21.<sup>a</sup> Edición. DL Longo, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, JL Jameson, E Braunwald. McGraw Hill, 2023.

Hou, J., Sun, S., Tan, C., Huang, Y., Tan, L., & Xu, W. (2023). Relationships of Hypnotics with Incident Dementia and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study and Meta-Analysis. *The Journal Of Prevention Of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.78>

Hutchinson MA, Smith PF, Darlington CL. The behavioral and neuronal effects of the chronic administration

of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Prog Neurobiol* 1996;49:73-97.

Imfeld, P., Bodmer, M., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2015). Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Safety*, 38(10), 909-919. doi:10.1007/s40264-015-0319-3.

Isomura, K., Wang, X., Chang, Z., Hellner, C., Hasselström, J., Ekheden, I., Jayaram-Lindström, N., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., Mataix-Cols, D., & Sidorchuk, A. (2023). Factors associated with long-term benzodiazepine and Z-drug use across the lifespan and 5-year temporal trajectories among incident users: a Swedish nationwide register-based study. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 79(8), 1091-1105. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03515-2>

Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni PC. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):1010-1020. doi:10.1002/phar.2170.

Mohamad, F. H., Tarmizi, A., and Has, C. (2019). The  $\alpha$  5-containing GABA A receptors — a brief summary. *J. Mol. Neurosci*. 67, 343-351. doi: 10.1007/s12031-018-1246-4.

Nafti, M., Sirois, C., Kröger, E., Carmichael, P., & Laurin, D. (2019). Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment-Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging. *Annals Of Pharmacotherapy/The Annals Of Pharmacotherapy*, 54(3), 219-225. <https://doi.org/10.1177/1060028019882037>

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.

Picton, J. D., Marino, A. B., & Nealy, K. L. (2018). Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *American Journal Of Health-system Pharmacy*, 75(1), e6-e12. <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>

Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med*. 2015;20(2):75. doi:10.1136/ebmed-2014-110117

Saarelainen, L., Taipale, H., Koponen, M., Tanskanen, A., Tolppanen, A.-M., Tiihonen, J., & Hartikainen, S. (2015). The Incidence of Benzodiazepine and Related Drug Use in Persons with and without Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(3), 809-818. doi:10.3233/jad-150630.

Salzman C, Shader RI. Benzodiazepine use and risk for Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):1-3. doi:10.1097/JCP.0000000000000247

Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M. Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 1988;23:404-6.

Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-60.

Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Long-term use of benzodiazepines

and related drugs among community-dwelling individuals with and without Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(4):202-208. doi:10.1097/YIC.0000000000000080

Tapiainen, V., Taipale, H., Tanskanen, A., Tiihonen, J., Hartikainen, S., & Tolppanen, A.-M. (2018). The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case-control study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 91–100. doi:10.1111/acps.12909.

Trifiro G, Spina E (2011) Age-related changes in pharma-codynamics: Focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab* 12, 611-620.

Wang, Y. (2022). Clinical study of donepezil combined with olanzapine in the treatment of senile dementia complicated with mental and behavioral disorders. *Minerva Medica*, 113(2). <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07408-5>

Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ.* 2014;349:g5312. Published 2014 Sep 9. doi:10.1136/bmj.g5312

Zarranz, J. J. (2024). *Neurología* (7<sup>a</sup> ed.). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/neurologia/zarranz/978-8-483-68321-2>

Zhang Y, Zhou XH, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(2):113-117. doi:10.1097/WAD.0000000000000099

Zhang, Z., Zhang, X., & Xu, L. (2024). Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 103(27), e35663. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035663>