

Efectos del Consumo de BZD a largo plazo en las Funciones Cognitivas
Érika Pazmiño Peruzza

Efectos del Consumo de Benzodiacepinas a largo plazo en las Funciones Cognitivas

Érika Pazmiño Peruzza

Psicólogo Clínico

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre investigaciones que relacionan el consumo a largo plazo de Benzodiacepinas (BZD) con alteraciones en las funciones cognitivas, a raíz de un caso estudiado en nuestra Unidad en el que el único factor de riesgo encontrado para el desarrollo de un déficit cognitivo era el consumo a largo plazo de BZD (alrededor de 30 años). Se pretendía determinar si existía evidencia, basada en investigaciones, de una relación proporcional entre el consumo de BZD y el desarrollo de déficit cognitivo.

¿Qué son las BZD?

Son medicamentos psicotrópicos que actúan como depresor del Sistema Nervioso Central. El nombre se debe a que su estructura posee un anillo de benceno unido a uno de diacepina, que a su vez contiene 7 componentes, dependiendo de los cuales, cambia el compuesto.

Según su farmacodinamia y farmacocinética tienen efectos sedantes o hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos o miorrelajantes.

Las BZD actúan sobre los neurotransmisores GABAérgicos, el mayor neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, donde el receptor GABA A está compuesto de 5 sub unidades (dos alfa, dos beta y una gama). Una vez activado el receptor, permite el paso de los iones cargados negativamente en el citoplasma, cuyo resultado es la hiperpolarización y la

inhibición de la neurotransmisión. Las BZD se unen al receptor BZD tipo 2.

Las BZD pueden dividirse en: aquellas hipnóticas o inductoras del sueño: Midazolam, Brotizolam, Triazolam, Flunitrazepam, Estazolam y Clonazepam y aquellas que funcionan como tranquilizantes: Bromazepam, Diazepam, Lorazepam, el Alprazolam y el Clobazam. Pero, también pueden clasificarse según su vida media, así, tenemos las de acción ultracorta (menor a 6 horas): Midazolam, Triazolam y Brotizolam; las de acción corta (de 6 a 24 horas): Alprazolam, Lorazepam, Oxazepam y Temazepam; las de acción intermedia (de 35 a 30 horas): Bromazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Ketazolam y Clonazepam y las de acción larga (mayor de 30 horas): Flurazepam. Donde las de acción corta se utilizan más para el insomnio y las de duración larga para la ansiedad.

Efectos de las BZD en el sueño

Tienen tendencia a suprimir las fases más profundas del sueño, en especial la etapa 4 y hacen que se presente un incremento del tiempo total que duerme el paciente, principalmente por aumento del tiempo dedicado a la etapa 2.

Efectos de las BZD en el EEG

Disminuye la actividad alfa, pero aumenta la actividad rápida de bajo voltaje. Disminuyen el número de veces que despierta el receptor y el tiempo

Efectos del Consumo de BZD a largo plazo en las Funciones Cognitivas Érika Pazmiño Peruzza

dedicado a la etapa 0 (etapa de vigilia). El tiempo en la etapa 1 (somnolencia descendente) suele reducirse, y hay disminución relevante en el tiempo dedicado al sueño de horas lentas (etapas 3 y 4).

Efectos Adversos de las BZD

Sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora, amnesia anterógrada, reacción paradójica, hipotensión, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia y disminución de la respuesta a estímulos.

Efectos de las BZD en las Funciones Cognitivas

Las benzodiazepinas son muy efectivas a corto plazo (dos a cuatro semanas). Sin embargo, los efectos secundarios asociados con el consumo a largo plazo pueden hacer que la relación riesgo-beneficio sea desfavorable, asociándose con deficiencias en las habilidades cognitivas, principalmente con problemas de memoria. Algunos estudios sugieren que si se suspende su uso, los efectos del consumo a largo plazo pueden desaparecer tras unos 3 o 6 meses.

Estos fármacos tienen efectos a largo plazo sobre el sueño, deteriorando la calidad del mismo, lo que podría explicar el posible deterioro cognitivo que acarrearán, ya que las BZD bloquean el sueño profundo (fase IV o sueño de ondas lentas) y el sueño REM. La fase IV del sueño de ondas lentas es muy importante debido a que es en esta fase del sueño donde se libera la hormona de crecimiento, implicada en la inmunidad celular y la reparación de los tejidos. También en esta fase descansan los núcleos de la vigilia sobre todo el locus coeruleus que tiene una función cognitiva

importante (reflexión, concentración, memoria, atención e intelecto). Por lo que no conviene bloquear este tipo de sueño.

Además, en ancianos se asocian a un empeoramiento de los síntomas de demencia y de deterioro cognitivo (embotamiento y aletargamiento que repercuten en las facultades cognitivas). También se asocian con un mayor riesgo a desarrollar demencia en un futuro (aumento del 50% del riesgo ante consumo prolongado o crónico de BZD).

Algunos estudios asociados

Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc y Carnahan en su investigación realizada en el 2012 partieron de que los déficits cognitivos leves son experimentados por el 18% de los adultos mayores, muchos de los cuales no progresan a demencia. Examinaron pruebas que atribuyen el deterioro cognitivo amnésico o no amnésico con el uso de medicamentos anticolinérgicos, antihistamínicos, GABAérgico u opioides a través de la revisión de investigaciones de las bases MEDLINE y EMBASE. Concluyendo que los déficits cognitivos leves no amnésicos son inducidos constantemente por los antihistamínicos de primera generación y los antidepresivos tricíclicos, mientras que las BZD provocan deterioro combinado amnésico y no amnésico.

Barker, Greenwood, Jackson y Crowe en su investigación realizada en el 2004 en Australia, evaluaron e integraron los resultados de estudios que determinaron el efecto del uso de BZD a largo plazo en el funcionamiento cognitivo. Estos investigadores revisaron 13 estudios de investigación que emplearon pruebas neuropsicológicas para evaluar el rendimiento cognitivo en 12 dominios

Efectos del Consumo de BZD a largo plazo en las Funciones Cognitivas Érika Pazmiño Peruzza

después del uso a largo plazo de BZD, donde la duración del uso de BZD fue de 1 a 34 años (media 9,9). Se encontró que quienes consumen BZD a largo plazo estaban consistentemente más deteriorados en grado variable que los controles en todas las categorías cognitivas examinadas.

Otro estudio relacionado, es el de Paterniti Sabrina, realizado en el 2002, acerca del consumo crónico de BZD y el riesgo de deterioro cognitivo en el anciano, quienes concluyeron que en general, los usuarios esporádicos y recurrentes tenían puntuaciones cognitivas más bajas que los no usuarios. *Los hallazgos sugieren que el uso a largo plazo de las benzodiazepinas es el mayor factor de riesgo de deterioro cognitivo en los ancianos.*

Conclusiones

En la discusión del seminario en la Unidad de Neuropsicología se comentó que queda clara la importancia de indagar en los pacientes el consumo de BZD y su historia a lo largo de la vida y las causas asociadas a dicho consumo, además de indagar la presencia de otros posibles factores de riesgo que pudieran asociarse a alteraciones cognitivas. Por otro lado, no está claro el factor del consumo de BZD que se asocia al déficit cognitivo, por ejemplo, si se trata del tipo de BZD o del tiempo de consumo, etc. Sin embargo, encontrándose que estas pudieran producir a largo plazo déficit cognitivos se recomienda considerar la posibilidad de sustituirlas por otros tratamientos sobretodo en pacientes de tercera edad y no a largo plazo sino por un periodo restringido. También resaltamos que la asociación de las BZD con las fallas de memoria se relacionaría con su efecto sobre el sueño, ya que impide las fases de

sueño más profundas que son justamente cuando ocurre el proceso de fijación y consolidación de los nuevos recuerdos.

Referencias

- Barker, M., Greenwood, K., Jackson, M. y Crowe, S. (2004) Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. *CNS Drugs*: Volume 18, Issue 1, pp 37-48
- Galanter, Marc (2008). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment (American Psychiatric Press Textbook of Substance Abuse Treatment)* (4 edición). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, L., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (2009) *Farmacología Básica y Clínica*. (Edición: 18^o). Editorial Panamericana, Buenos Aires: Argentina.
- Paterniti, S.; Dufouil, C. &Alpérovitch, A. (2002). Long-Term Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in the Elderly: The Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Vol. 22, Issue 3 ,pp 285-293
- Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J. y Carnahan, R. (2012). A Systematic Review of Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic, Antihistamine, GABAergic and Opioid. *Drugs. Drugs & Aging*. Volume 29, Issue 8, pp 639-658