

**USO DE BENZODIAZEPINAS Y RIESGO DE DEMENCIA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Investigadores

Juan Camilo Florián Rojas, MD.

Yuber Andrés Buitrago Ruiz, MD.

Bogotá, D.C. Noviembre de 2013

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia: una revisión sistemática de la literatura

Autores

Juan Camilo Florián Rojas, MD

Yuber Andrés Buitrago Ruiz, MD

Tutor Temático

Alexie Vallejo Silva, MD

Tutor Metodológico

Lina Sofía Morón Duarte, Epidemióloga

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en psiquiatría

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Bogotá, D.C., Noviembre de 2013 CIENCIAS DE LA SALUD

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a nuestros padres quienes han estado con nosotros en todo momento, sin su acompañamiento y apoyo continuo no seríamos lo que somos hoy. A todas nuestras familias por ayudarnos a crecer como personas.

A la doctora Lina Moron Y Alexie Vallejo por guiarnos con sus conocimientos para la realización del presente trabajo, sin su ayuda no habría sido posible.

A todos los docentes del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Del Rosario por transmitirnos sus conocimientos y mostrarnos con su ejemplo cómo ser unos profesionales ejemplares.

Finalmente queremos agradecer a todos nuestros compañeros de residencia por todos los momentos que compartimos, ustedes han hecho de esta etapa de nuestras vidas una de las más gratas.

TABLA DE CONTENIDO'

	Pág.
1. Introducción.....	8
2. Planteamiento Del Problema.....	10
3. Pregunta De Investigación.....	11
4. Justificación.....	12
5. Marco teórico.....	13
5.1. Demencia: Antecedentes Y Aspectos Generales.....	13
5.2. Criterios Para El Diagnóstico De Demencia.....	13
5.2.1. Criterios DSM V.....	14
5.2.2. Criterios NINCDS-ADRDA.....	14
5.2.3. Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer Association.....	15
5.2.4. Criterios CIE 10.....	17
5.3. Benzodiazepinas Propiedades Farmacológicas Y Efectos Secundarios.....	17
5.4. Uso De Benzodiazepinas En El Adulto Mayor.....	18
5.5. Memoria Y Benzodiazepinas.....	19
5.5.1. Consolidación De La Memoria Y Benzodiazepinas	19
5.5.2. Tipos De Memoria.....	19
5.5.3. Benzodiazepinas Y Atención.....	21
5.5.4. Efectos Cognitivos Con El Uso De Benzodiazepinas A Largo Plazo...	21
6. Objetivos.....	23
7. Metodología.....	24
7.1. Tipo Y Diseño General Del Estudio.....	24

7.2.	Métodos De Búsqueda Para La Identificación De Artículos.....	24
7.2.1.	Términos De Búsqueda Utilizados.....	24
7.2.2.	Búsquedas Electrónicas.....	24
7.2.3.	Idioma.....	24
7.2.4.	Fuentes De Información.....	25
7.2.5.	Herramientas Adicionales Para La Búsqueda.....	25
7.3.	Hipótesis Nula.....	25
7.4.	Hipótesis Alterna.....	25
7.5.	Criterios De Selección.....	25
7.6.	Análisis De Resultados.....	25
7.7.	Consideraciones Éticas.....	26
7.8.	Control De Sesgos.....	26
7.9.	Conflictos De Interés.....	26
8.	Resultados.....	27
8.1.	Características De Los Estudios Incluidos.....	28
8.2.	Características Socio Demográficas.....	29
8.3.	Descripción Del Uso De Benzodiazepinas Y Riesgo De Demencia....	31
8.4.	Cálculo Del Tamaño Del Efecto Del Uso De Benzodiazepinas Y Riesgo De Demencia.....	32
9.	Discusión.....	35
10.	Conclusiones.....	37
11.	Recomendaciones.....	38
12.	Cronograma.....	39
13.	Presupuesto.....	40
14.	Bibliografía.....	41
13.	Anexos.....	43

RESUMEN

Introducción: La demencia se ha convertido en una enfermedad de alta prevalencia en el adulto mayor. Hoy en día el uso de benzodiazepinas en esta población es alto, siendo reportado previamente cambios cognitivos por estos medicamentos, sin ser claro si existe mayor riesgo de demencia asociada a su consumo. El objetivo de este estudio es determinar si existe riesgo en el uso de benzodiazepinas para el posterior desarrollo de demencia. *Metodología.* Revisión de la literatura de estudios de cohortes y casos y controles que midan el riesgo de demencia asociada al uso de benzodiazepinas para su posterior análisis estadístico. *Resultados:* De los 638 artículos encontrados en la búsqueda, 4 cumplieron con los criterios de selección. El cálculo estadístico arroja un OR de modelo de efectos aleatorios de 1,8683 (IC 95 %, 0,7258-4,8098) y un OR de efectos fijos 4,2549 (IC 95 %, 3,9389-4,5963). *Discusión:* Los hallazgos sugieren un mayor riesgo de demencia asociado al uso de benzodiazepinas, los hallazgos deben ser manejados con cautela por la heterogeneidad obtenida. *Conclusiones:* Puede existir un riesgo de demencia asociada al uso de benzodiazepinas en mayores de 45 años, se considera que el uso en el adulto mayor debe ser más prudente.

1. INTRODUCCIÓN

La demencia se considera un síndrome en el cual hay un déficit cognitivo adquirido, el cual interfiere en el funcionamiento social y ocupacional de los individuos que la padecen(1), siendo hoy en día de gran interés por su elevada prevalencia en los países occidentales como en aquellos en vía de desarrollo (2). Esto conlleva a un gran impacto social, cultural y económico, por lo que es de gran importancia el estudio detallado de sus causas y patogénesis, con el objetivo de desarrollar estrategias no solo terapéuticas, sino también preventivas para el desarrollo de la enfermedad. Con los adelantos recientes de la medicina se estima que la población mayor de 65 años crecerá del 12% al 20%, con lo cual se estima que también aumentará el número de personas con demencia (3).

Se calcula que el riesgo de desarrollar demencia en mayores de 65 años es de un 17 a 20%, siendo el 70% de las demencias dadas por pacientes con enfermedad de Alzheimer, 17% demencias vasculares y el 13% restante por otros tipos de demencia (3). También hoy en día es tenido en cuenta el trastorno cognitivo leve (MCI Mild cognitive impairment) el cual es considerado un periodo preclínico de la enfermedad de Alzheimer, en el cual hay alteraciones en las funciones cognitivas sin cumplir los criterios de demencia (1), lo cual es reflejo del interés de una detección temprana y prevención de la enfermedad.

Al tener en cuenta que este tipo de demencias mencionadas anteriormente no son reversibles, se han realizado un gran número de estudios enfocados a tratamientos farmacológicos de estas, así como de la detección de factores de riesgo. Estos últimos han mostrado hallazgos interesantes al asociar el desarrollo de demencias con factores genéticos y factores modificables como la alimentación, el ejercicio, y la presencia de patologías con riesgo cardiovascular como dislipidemia, Diabetes mellitus e hipertensión (2). Todo esto con el fin de tomar medidas que pudiesen disminuir el desarrollo de la enfermedad así como su impacto en la salud pública.

En el contexto del síndrome demencial, además del déficit cognitivo aparecen síntomas mentales y del comportamiento, que conllevan sufrimiento tanto en el paciente como en el cuidador, empeorando el deterioro cognitivo y funcional, y acelerando una eventual institucionalización (4). Estos síntomas se presentan en patrones altamente variables, debido a la influencia de elementos biológicos, psicosociales y ambientales, estos dos últimos susceptibles de modificación; además de lo mencionado referente al estilo de vida, como la dieta, la actividad física y el control de comorbilidades sistémicas, también participan los aspectos relacionales, los estresores interpersonales y el manejo adaptativo de situaciones adversas.

Las benzodiazepinas son un grupo de medicamentos ampliamente manejados no sólo en geriatría sino en prácticamente todos los escenarios clínicos; no hay que desconocer su utilidad, ya que son eficaces en los casos de agitación psicomotora, ansiedad y trastornos del sueño, entre otros. Al observar detenidamente su perfil de toxicidad y efectos

secundarios es que surge el interrogante de una probable asociación con la aparición de los síndromes demenciales.

Teniendo en cuenta que las benzodiazepinas están incluidas entre los distintos factores que son susceptibles de modificación, sumado a su frecuente manejo en la práctica médica cotidiana y los efectos reportados a nivel cognitivo(5), resulta natural indagar si existe un grado de relación con el desarrollo de procesos demenciales.

Por medio de la presente investigación, se pretende determinar si existe un riesgo entre los pacientes que usan benzodiazepinas de una manera prolongada, de sufrir algún tipo de demencia. Dependiendo del resultado, se podrá considerar la conveniencia de su uso en el manejo de patologías como trastornos de ansiedad, del sueño y del comportamiento, entre otros.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes demenciales se están convirtiendo en un problema de salud pública al darse un aumento en su incidencia, asociado al aumento en la longevidad de las personas.

El estudio de salud mental realizado en nuestro país, demuestra que de las patologías que principalmente aquejan a la población colombiana, la lista es encabezada por los Trastornos de ansiedad, calculándose una prevalencia de 19.3% (alguna vez en la vida), así mismo se ha reportado una alta prevalencia de trastornos afectivos (6) y se ha estimado que en Colombia 15% de la población presenta algún trastorno del sueño (7).

Al ver este panorama, es explicable que en nuestro medio, sea común el uso de benzodiazepinas, tanto por especialistas en salud mental y neurología, como por médicos generales. Debe tenerse en cuenta que existen algunos estudios que muestran un mayor consumo de estos fármacos en adultos mayores, encontrándose en estudios comunitarios que entre 10 a 30% de los mayores de 60 años toman benzodiazepinas, aumentando este porcentaje a los 70 años a un 20% (8).

El uso de las benzodiazepinas no solo trae consigo el efecto farmacológico deseado, también implica que sus consumidores se exponen a todos sus efectos secundarios. Entre estos se han descrito riesgo de dependencia, riesgo de aumento de caídas y recientemente (captando mucho la atención de investigadores), se han descrito algunos déficits cognitivos, siendo peculiarmente interesantes las alteraciones en la memoria (8). Al ponerlo en el contexto de manejo sintomático de los diferentes tipos de demencia, no se considera que las benzodiazepinas formen parte del grupo farmacológico de elección, pudiendo incluso agravar el deterioro mnésico en pacientes que ya lo tienen (9). A pesar de esto, las benzodiazepinas en general son consideradas como fármacos con un amplio perfil de seguridad por lo cual sigue siendo su uso amplio en la práctica clínica cotidiana.

Con estos datos, no existe claridad si el uso de benzodiazepinas representa un factor de riesgo para el desarrollo de un síndrome demencial a tener en cuenta, existiendo algunos estudios descriptivos que en su conjunto pudieran ofrecernos una mayor orientación al respecto.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Para la construcción de la pregunta de investigación se empleó la estrategia PICO (Tabla1). El presente proyecto se desarrolla a partir de la pregunta: ¿Existe un mayor riesgo de demencia en personas con consumo de benzodiazepinas en comparación con personas que no la consumen?

Tabla 1. Estrategia PICO

P	Paciente o problema	Población general de ambos géneros sin distinción de raza, mayores de 65 años.
I	Intervención	Uso de Benzodiazepinas.
C	Control o Comparación	Población que no consume Benzodiazepinas.
O	Resultado (Outcomes)	Riesgo de desarrollo de demencia.

4. JUSTIFICACIÓN

Las benzodiazepinas siendo un grupo de fármacos ampliamente usados, los cuales actúan en el sistema nervioso central (10), han demostrado que tras su administración pueden ocasionar en los pacientes cambios cognitivos, atencionales y mnésicos importantes (11).

Estudios previos, han buscado definir si existe una asociación o no entre el uso de benzodiazepinas y un deterioro cognitivo, encontrándose datos que han sido contradictorios. Ejemplo de esto lo tenemos en un estudio realizado por Vordeax H. et al en el 2004 (12), en el cual se reportan resultados divergentes de los estudios previamente hechos. Desde ese entonces, se han publicado otros estudios observacionales, los cuales dan una mayor precisión entre la exposición de pacientes a benzodiazepinas y el posterior desarrollo de trastornos cognitivos y demencias. Ya que con estos nuevos estudios aumenta la población evaluada, es probable encontrar datos menos divergentes que puedan darnos una mayor orientación respecto a la pregunta a resolver. De encontrarse o no una asociación entre el uso de benzodiazepinas y aumento del riesgo de demencia, se podrá tener mayor claridad sobre el perfil de seguridad de este tipo de medicamentos en el adulto mayor así como puede indagarse sobre su conveniencia de uso prolongado en patologías en las cuales actualmente es frecuente su uso, tales como trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, etc.

Teniendo en cuenta lo anterior, consideramos necesario la recolección de la evidencia nueva que esté disponible, para un posterior análisis de estos resultados y lograr un acercamiento que permita tener mayor claridad en la conveniencia de administrar este tipo de medicamentos en la práctica clínica.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Demencia: Antecedentes Y Aspectos Generales.

El cuadro clínico de la demencia se ha identificado por siglos, pero hasta hace apenas unas tres décadas, adquirió la concepción que actualmente se tiene. Hasta finales del siglo XIX y principios del XX se empezó a abandonar la creencia de una influencia moral y se empezó a adoptar el modelo del envejecimiento y arterioesclerosis. La enfermedad de Alzheimer surge como una entidad independiente hasta mediados del siglo pasado, lo que permitió el reconocimiento de múltiples trastornos cognitivos con variadas etiologías. (13)

Las demencias se han clasificado de muchas maneras, para efectos prácticos se ha hecho en cuatro grandes grupos: Demencia de Alzheimer, el grupo de la demencia frontotemporal, el de las demencias vasculares y el grupo de otros tipos de demencia. Para ampliar la tipificación en la siguiente lista se mencionan las causas primarias y secundarias de demencia, así como condiciones y variables asociadas que pueden originar otro tipo de síndromes demenciales:

DEMENCIAS PRIMARIAS, que no resultan de ninguna otra enfermedad.

- Enfermedad de Alzheimer.
- Demencia Vascular.
- Demencia por Cuerpos de Lewy.
- Demencia Frontotemporal.
- Demencia Asociada a VIH.
- Enfermedad de Huntington.
- Demencia Pugilística.
- Degeneración Corticobasal.
- Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.

DEMENCIAS SECUNDARIAS, ocurren asociadas a una enfermedad o lesión.

- Enfermedad de Parkinson.
- Esclerosis Múltiple.
- Demencia presenil con enfermedad de motoneurona.
- Atrofia Olivopontocerebelosa.
- Enfermedad de Wilson.

- Hidrocefalia con Presión Normal.

Otras condiciones, que causan síndromes demenciales, incluyendo las reversibles.

- Reacciones a medicación.

Problemas metabólicos y anormalidades endocrinológicas:

- Problemas Tiroideos.
- Hipoglicemia.
- Desequilibrio electrolítico.
- Déficit de Vitamina B12.

Deficiencias Nutricionales:

- Déficit de Tiamina (Vitamina B1).
- Déficit de Vitamina B6.
- Déficit de Vitamina B12
- Deshidratación.

Infecciones:

- Meningitis y Encefalitis.
- Sífilis.
- Enfermedad de Lyme.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

Hematoma Subdural.

Intoxicación.

Tumores Cerebrales.

Anoxia.

Problemas Cardiorespiratorios.

(14)

El término demencia se refiere a un deterioro progresivo de la memoria y otras habilidades intelectuales. Tiene tres características principales: Es adquirida, permanente e involucra alteración en múltiples dominios del funcionamiento intelectual, que empeora con el tiempo (13, 14).

La demencia es virtualmente desconocida antes de los 35 años, pero podría afectar hasta a un 30% de la población mayor de 85 años; estimar una cifra exacta de la frecuencia de demencia es complicado, ya que no existe un marcador biológico para su diagnóstico; lo más difícil es identificar los casos tempranos o leves. Se ha identificado factores como bajo nivel educativo, problemas de salud, condiciones psiquiátricas y medicamentos que podrían alterar el rendimiento cognitivo y así llevar a un sobrediagnóstico de demencia. Por el contrario, es probable que los tamizajes no identifiquen casos leves en personas con nivel educativo alto, ya que podrían puntuar normal a pesar de tener déficits en otras áreas de funcionamiento.

La mayoría de estudios reportan tasas de demencia moderada y severa entre 3% y 7% de la población mayor de 65 años. No hay tal consistencia en cuanto a los estudios de demencia leve, la variabilidad oscila entre el 3% y 64%, lo que ha despertado la atención sobre los síntomas preclínicos y el concepto de trastorno cognitivo leve, que se estima entre el 3% y 20% de los mayores de 65 años.

La prevalencia de demencia se incrementa con la edad, a los 60 años alrededor del 1%, a los 70 años el 7% y a los 80 años entre un 20% a 30%. Es más frecuente en mujeres que en hombres. Se ha planteado que los cambios postmenopáusicos están relacionados, sin embargo es controversial esta hipótesis; se ha propuesto que se debe a que las mujeres viven más que los hombres, lo que haría que estuvieran expuestas a edades en las que el riesgo de demencia es mayor (14).

5.2 Criterios Para El Diagnóstico De Demencia

El diagnóstico de demencia se basa en una serie de criterios de aceptación internacional; sin embargo no existe un consenso unificado entre las diferentes escuelas, planteándose los siguientes criterios diagnósticos:

5.2.1 Criterios DSM V (Diagnostic and statistical manual of mental disorders):

De acuerdo al DSM V, las demencias están incluidas en el capítulo de trastornos neurocognitivos, cuyos criterios son (15):

A. Evidencia de una disminución cognitiva significativa partiendo de un nivel previo de funcionamiento en uno o más dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, percepción, motricidad, socialización), con base en: 1. Preocupación del sujeto, de un informante o del clínico y 2. Alteración importante del funcionamiento cognitivo, documentado por pruebas neuropsicológicas o mediciones clínicas cuantitativas.

B. El déficit cognitivo interfiere con la independencia en las actividades cotidianas.

C. No ocurre exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. El déficit cognitivo no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental.

5.2.2 Criterios NINCDS-ADRDA:

Los criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer son: (16)

1. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:
 - A. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.
 - B. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
 - C. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
 - D. No alteración del nivel de conciencia.
 - E. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
 - F. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
2. Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:
 - A. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia).
 - B. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
 - C. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y
 - D. Pruebas complementarias:
 - i. líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar.
 - ii. EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y
 - iii. atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.
3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:
 - A. Mesetas en la progresión de la enfermedad.
 - B. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
 - C. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertensión, mioclonías o alteración de la marcha.
 - D. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
 - E. TAC cerebral normal para la edad del paciente.
4. Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:
 - A. Instauración brusca o muy rápida.

- B. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
 - C. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.
5. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:
- A. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”.
 - B. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
 - C. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
6. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:
- A. Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y
 - B. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

5.2.3 Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (17), que sustituyen a los criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).

Estos criterios han sido publicados en su versión definitiva en abril de 2011 (los anteriores databan de 1984) y han quedado como sigue:

A.- Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales

La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales, y
2. Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
3. No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
 1. La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
 2. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental "de cabecera" o un testado neuropsicológico. Debería llevarse a cabo un testado neuropsicológico cuando la historia clínica rutinaria y el examen de cabecera del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.

5. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
- a. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
 - b. Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
 - c. Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
 - d. Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
 - e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables

5.2.4 Criterios CIE 10

Finalmente tenemos los criterios CIE 10 (Clasificación internacional de enfermedades) que son (18):

1. Deterioro de la memoria:

- Alteración de registrar, almacenar y evocar información.
- Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado

2. Deterioro del pensamiento y razonamiento.

- Reducción del flujo de ideas.
- Deterioro en el proceso de almacenar información
 - Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez.
 - Dificultad para cambiar el foco de atención.

3. Interferencia con la vida cotidiana.
4. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas
5. Las alteraciones se hallan presentes durante al menos 6 meses.

5.3 Benzodiazepinas: Propiedades Farmacológicas Y Efectos Secundarios

Las benzodiazepinas son medicamentos usados comúnmente, al considerárseles de amplio rango de seguridad y por sus efectos farmacológicos. Su principal mecanismo de acción se da en el complejo de receptores Acido γamino butírico (GABA). Este receptor ejerce una serie de funciones moduladoras en la neurotransmisión. El receptor GABA A, es un receptor ionotrópico que al abrirse favorece el flujo de cloro; siendo este efecto reforzado al unirse a una benzodiazepina;. Esto produce una hiperpolarización de la membrana neuronal, favoreciéndose el efecto inhibitorio. Los efectos terapéuticos que se consiguen con estos medicamentos son cuatro: Ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular (10 , 19).

Las benzodiazepinas se diferencian entre sí por su vida media y su potencia, siendo estas las características que se tienen en cuenta a la hora de escoger cuál medicamento de este grupo usar.

El metabolismo de estos fármacos se da a nivel hepático, siendo este proceso dependiente del sistema citocromo P450, generándose productos intermedios que aumentan la duración del efecto farmacológico, posteriormente estos tienen un proceso de glucoronconjugación. Algunos fármacos como el lorazepam, requieren únicamente un proceso de glucoronconjugación para ser eliminado (8).

Las benzodiazepinas se dividen según la duración de su vida media en tres grupos (19):

1. Larga (mayor de 24 horas): Diazepam
2. Media (entre 6 y 24 horas): Lorazepam, alprazolam, bromazepam
3. Corta (menor de 6 horas): Midazolam, triazolam.

Es importante tener en cuenta que la vida media de estos fármacos pueden tener variaciones con la edad y con el funcionamiento hepático. Un ejemplo de esto lo tenemos con el diazepam, cuya vida media en pacientes de 20 años es de 20 horas, mientras que en personas de 80 años con una función hepática normal para la edad tiene una vida media de 80 horas (8).

A pesar de considerarse seguros para su uso, existen algunos efectos secundarios que deben ser tenidos en cuenta a la hora de administrar cualquier benzodiazepina. Entre estos tenemos la sedación y la somnolencia que pueden presentarse en 9% de las personas que las consumen, las cuales suelen desaparecer luego de ajustarse la dosis. Es muy importante tener en cuenta estos efectos, especialmente en los adultos mayores, ya que existe un mayor riesgo de caídas debido a la sedación que producen estos medicamentos. La ataxia ocurre en cerca de un 2% de sus consumidores y también hay quienes consideran que pueden

alterar el desempeño de las funciones motoras. Así mismo existen fenómenos de hiperexcitabilidad como insomnio de despertar temprano, y ansiedad de rebote. El efecto indeseable más conocido está dado por el potencial de dependencia de estas sustancias, riesgo que disminuye cuando se administran de una manera prudente.

5.4 Uso De Benzodiazepinas En El Adulto Mayor (20)

Es bastante frecuente la prescripción de benzodiazepinas en el adulto mayor, estudios indican que hasta un 20% de la población geriátrica hospitalizada recibe este tipo de medicamentos; los escenarios de formulación más frecuentes son trastornos de ansiedad, agitación psicomotora, trastornos del sueño y ansiedad secundaria a otras condiciones psiquiátricas o médicas (depresión, esquizofrenia, hipertiroidismo, etc).

En cuanto a la farmacocinética, el incremento del tejido graso y la disminución del metabolismo oxidativo (cambios propios del envejecimiento) sumado a la naturaleza lipofílica de las benzodiazepinas, hacen que se incremente la vida media de eliminación lo que aumenta la acumulación de metabolitos, lo que presuntamente provocaría mayores efectos secundarios como sedación y alteración cognitiva. Respecto a la farmacodinamia, se ha planteado una mayor sensibilidad a las benzodiazepinas en el adulto mayor, lo que sumado a las implicaciones farmacocinéticas descritas, aumentaría los efectos secundarios mencionados.

Los efectos adversos más importantes en el sistema nervioso central son confusión, desorientación, agitación y conducta errática, elementos que imitarían un cuadro de demencia. También se ha propuesto que las benzodiazepinas interfieren con el proceso de consolidación de la memoria y aunque no hay acuerdo en la literatura acerca de si este fenómeno está asociado con las benzodiazepinas de vida media corta o vida media larga, en general se acepta que provocan un grado de alteración cognitiva importante.

5.5 Memoria Y Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas han sido asociadas con alteraciones cognitivas relacionadas con la capacidad de aprendizaje y la memoria, aunque no se relaciona con problemas de evocación de recuerdos previo a su administración. Este efecto es dosis dependiente y en muchas ocasiones es un efecto terapéutico esperable, ejemplo de esto lo tenemos cuando se usan estos fármacos para la realización de un procedimiento quirúrgico. Las benzodiazepinas pueden afectar la memoria de diferentes maneras. A continuación se exponen los principales cambios que se pueden dar en la memoria, secundarios al uso de benzodiazepinas.

5.5.1 Consolidación De La Memoria Y Benzodiazepinas:

La memoria está compuesta por tres elementos: 1. Adquisición, 2. Consolidación y 3. Evocación. Estos elementos son inferidos pues la memoria y el aprendizaje no pueden ser medidos de una manera directa. También existen procesos adicionales que permiten la

consolidación de información y conocimientos entre los cuales tenemos la función motora, la atención, el estado de conciencia (alertabilidad), motivación e integración sensitiva (21).

Las benzodiazepinas se han relacionado con alteraciones en la adquisición de la memoria, por lo cual se relaciona su utilización con amnesia anterógrada que se evidencia en la práctica clínica. En ocasiones, las benzodiazepinas al ser administradas luego de una sesión de adquisición de una información, pueden alterar la retención de ésta. En cuanto a la memoria retrógrada, las benzodiazepinas no han mostrado en estudios realizados en animales mayor afectación de ésta, encontrándose alteraciones en tareas de memoria espacial. Cuando existe un déficit en la memoria retrógrada, esto puede deberse a la misma alteración en el proceso de consolidación, es decir, la alteración en la capacidad de almacenar nueva información, por lo cual, cuando aparece puede deberse más a una alteración de la memoria anterógrada que solamente a una alteración de la memoria retrógrada (21, 22).

Paradójicamente, a las benzodiazepinas se les atribuye la capacidad de “facilitar” el proceso de evocación de recuerdos; es decir, optimizaría a la memoria retrógrada. Sin embargo, algunos estudios en humanos y animales han demostrado un compromiso en la evocación de recuerdos y en la memoria retrograda. Por ejemplo, un estudio en roedores mostró compromiso de la memoria espacial luego de administrarse diazepam, a pesar de haber sido un conocimiento adquirido previamente a la administración del fármaco. Con estos hallazgos se plantea que existe una relación entre el afecto y la memoria, pues se postula que niveles leves o moderados de ansiedad son necesarios para un mejor funcionamiento de la memoria y evocación de recuerdos (21).

5.5.2 Tipos De Memoria:

La memoria tiene distintas formas de clasificarse, debido a la existencia de múltiples componentes con funciones o sustratos neurológicos, por ejemplo, se puede clasificar de acuerdo a su duración en memoria a corto y largo plazo; y según su contenido en memoria implícita (no declarativa o procedimental) y explícita(declarativa) (21, 23).

La memoria explícita es la encargada de manejar la información referente a los sucesos de la vida propia y los conocimientos adquiridos a lo largo del tiempo(23), teniendo una acción de recordar consciente; por ejemplo, cuando recordamos el nombre del último libro que leímos. En cambio, la memoria implícita se relaciona con "el saber hacer", como ocurre cuando se aprende a montar en bicicleta. Hay quienes asumen que la memoria explícita es la única que puede verse afectada en pacientes con episodios de amnesias orgánicas, viéndose preservada su rendimiento en pruebas que evalúan la memoria implícita. Esto ocurre en pacientes con cuadros orgánicos, en la Demencia tipo Alzheimer y en el consumo de alcohol. Algunos estudios previos sugieren que las benzodiazepinas alteran de manera significativa la memoria explícita. Entre las pruebas realizadas para valorar este tipo de memoria, está la tarea de recordar las palabras de una lista. Un estudio en el cual al administrarse lorazepam, diazepam o triazolam a sus participantes, demostró un pobre desempeño en la misma. Resultados similares se encontraron en la realización de tareas de recuerdo con pistas (se dan las 3 primeras letras de la palabra y la persona tiene que

recordarla) al administrarse lorazepam y oxacepam, viéndose pobre capacidad en la prueba. También se han realizado pruebas en las cuales se demuestra que luego de administrar una dosis de benzodiazepina, hay dificultad el recordar los detalles de una historia contada (11).

La memoria explícita también se divide en memoria episódica y semántica (11,21, 23). La primera se refiere a la memoria autobiográfica, al recuerdo de hechos y de contextos específicos (el sitio y momento de un acontecimiento por ejemplo), esta se evalúa a través del recuerdo y reconocimiento de palabras, de pinturas e historias. Cuando se realizan este tipo de pruebas tras la administración de benzodiazepinas, estas se ven alteradas como se comentó anteriormente. Por su parte, la memoria semántica hace referencia al conjunto de conocimientos organizados sobre el mundo, como el saber de objetos, teorías y hechos; esta se puede evaluar a través de pruebas de categorización; por ejemplo, identificar en una lista de palabras cuales pertenecen a una categoría determinada. Los estudios con benzodiazepinas no han mostrado una alteración en estas pruebas (11).

La memoria implícita suele ser valorada en tareas de "priming". Entre las pruebas que se realizan, se les da a los participantes una lista de palabras y posteriormente se dan otra serie de palabras para completar teniendo únicamente las tres primeras letras, encontrándose que los participantes completaban con mayor facilidad aquellas palabras que están dentro de la lista previamente revisada. Cuando se expone a los participantes al uso de benzodiazepinas, los resultados han sido contradictorios, encontrándose en unos estudios que el lorazepam y el oxacepam no alteraban éstas; sin embargo, un estudio posterior que evaluó la misma tarea 120 minutos posterior a la toma de la medicación y a dosis clínicas, encontró que el lorazepam alteraba el desempeño en la misma. Posteriores estudios usando tarea de finalización de dibujos fragmentados, muestra que luego de dos horas de la administración de lorazepam y diazepam, se alteró el funcionamiento de los participantes, por lo cual se postula que las benzodiazepinas pueden comprometer la memoria implícita, dependiendo del tiempo transcurrido entre su administración y la tarea a realizar; lo cual se explica por el pico plasmático que cada benzodiazepina tiene (11).

Al comparar las alteraciones entre la memoria implícita y explícita tras la administración de benzodiazepinas, se concluye que las benzodiazepinas alteran la memoria implícita dependiendo de su concentración y niveles plasmáticos (pico de concentración). Por el contrario la memoria explícita, podía verse alterada independientemente que el medicamento se encontrara en su pico plasmático o no, pues el funcionamiento en pruebas de medición de este tipo de memoria, se veían alteradas en diferentes momentos luego de su consumo.

Es llamativo que estudios que han mostrado las alteraciones en la memoria previamente descritas, señalan que los participantes no son conscientes de tener dichas alteraciones. Al parecer, cuando no recuerdan lo ocurrido durante las pruebas, concluyen que no ha ocurrido nada anormal. Esto es de gran importancia ya que en la práctica clínica, pueden encontrarse pacientes que usen por tiempos prolongados alguna benzodiazepina, teniendo alteraciones en la memoria, así como puede verse deteriorado su funcionamiento cotidiano e incluso su calidad de vida, sin que ellos logren percatarse de eso.

5.5.3 Benzodiazepinas Y Atención:(11)

La atención es una de las habilidades que son de gran importancia para poder tener un adecuado funcionamiento cotidiano. Al igual que la memoria, su concepto es multidimensional y sus componentes han sido estudiados para evaluar si sufren algún tipo de alteración con las benzodiazepinas. Se considera que la atención consta de 4 elementos principales: Focalización, el mantenimiento, la codificación y el cambio de atención.

Se considera que las benzodiazepinas alteran la atención en su mayoría de sus componentes. La atención dividida sin embargo no ha mostrado mayor alteración tras la administración de benzodiazepinas y no hay claridad en el cambio de atención, si los efectos de las benzodiazepinas se dan en la memoria automática o en la memoria voluntaria conjuntamente; por lo cual se considera que la información respecto a estos 2 componentes hasta el momento es insuficiente.

5.5.4Efectos Cognitivos Con El Uso De Benzodiazepinas A Largo Plazo: (5)

Desde su aparición en los años sesenta, las benzodiazepinas se han convertido en los psicofármacos más frecuentemente utilizados en trastornos de ansiedad; también se prescriben en trastornos depresivos, psicóticos, abstinencia de sustancias e insomnio; se estima que entre el 0-8% y 5.8% de la población adulta usa benzodiazepinas por un año o más. Inicialmente se pensó que tenían un perfil de toxicidad seguro, aunque luego se reportó el riesgo de dependencia, abuso y abstinencia; más recientemente se postuló el potencial compromiso cognitivo.

Algunos investigadores proponen que no existe alteración cognitiva, o que si existe es mínima; argumentando que el daño cognitivo está directamente relacionado con la sedación. Según éstos, cuando los pacientes hacen tolerancia a los efectos sedativos las funciones cognitivas ya no sufren alteración; esta posición está a favor de si el detrimento de la cognición ocurre, se da secundario a los efectos agudos más no al uso a largo plazo. Algunas dificultades para manejar la información ha sido el limitado número de estudios, las comorbilidades psiquiátricas, uso de otras sustancias psicoactivas y/o alcohol, así como la variabilidad en el tiempo de uso y los diferentes tipos de benzodiazepinas existentes y las mediciones cognitivas empleadas.

Sin embargo, el meta análisis de Barker y Greenwood en el 2004, evaluó e integró sistemáticamente estudios que han medido funciones cognitivas con pruebas neuropsicológicas antes y después de la toma de benzodiazepinas al menos durante un año, y los resultados mostraron que en general se evidencia un compromiso cognitivo que se relacionó con el uso de estos fármacos.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar si existe riesgo en el uso de benzodiazepinas para el posterior desarrollo de demencia a través de una revisión sistemática de la literatura.

Objetivos específicos.

- Describir la exposición a benzodiazepinas y el desarrollo de cualquier tipo de demencia.
- Describir probables factores asociados frente al riesgo de desarrollo de demencia en consumidores de benzodiazepinas.
- Calcular el tamaño del efecto del riesgo del uso de las benzodiazepinas y el desarrollo de demencia

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo Y Diseño General Del Estudio

- Tipo de estudio
Revisión sistemática de la literatura.
- Tipo de estudios incluidos
Estudios de casos y controles y cohortes.
- Tipos de participantes
Se incluyeron estudios con pacientes mayores de 45 años, sin diagnóstico previo de demencia o deterioro cognitivo.
Pacientes en que se describe el uso o no de benzodiazepinas.
Pacientes en que se describe en su seguimiento desarrollo o no de demencia.

7.2 Métodos De Búsqueda Para La Identificación De Artículos

7.2.1 Términos de búsqueda utilizados

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se emplearon para la búsqueda fueron: (Dementia OR Cognitive impairment) AND (Risk OR Risk Factor) AND Benzodiazepines.

Para la búsqueda en Embase se usaron los siguientes términos Emtree: 'dementia'/exp OR 'cognitive defect'/exp AND 'benzodiazepine'/exp AND 'risk'/exp.

Para la búsqueda en scielo se usaron los siguientes términos Decs (Descriptores en Ciencias de la Salud): Demencia y benzodiazepinas y riesgo.

La búsqueda en cochrane se realizó con los siguientes términos libres:
Dementia AND Benzodiazepines AND Risk

7.2.2 Búsquedas electrónicas

La búsqueda de la literatura se realizó a través de las fuentes que serán descritas en el siguiente apartado. El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 1990 y 2013.

7.2.3 Idioma:

Se incluyeron artículos en inglés y español

7.2.4 Fuentes de información:

Las bases de datos primarias utilizadas son: MEDLINE EMBASE, Cochrane Library y Scielo.

7.2.5 Herramientas adicionales para la búsqueda :

Según las referencias de los artículos relevantes, se realizará búsqueda en bola de nieve.

7.3 Hipótesis Nula

Las benzodiazepinas no se asocian con aumento del riesgo de demencia en mayores de 45 años

7.4 Hipótesis Alterna

Las benzodiazepinas se asocian con mayor riesgo demencia en mayores de 45 años

7.5 Criterios De Selección:

Criterios de Inclusión

- Estudios de cohortes y de casos y controles.
- Estudios con pacientes mayores de 45 años.
- Estudios que describan el uso de benzodiazepinas.
- Estudios que tengan un grupo control.
- Estudios que utilicen criterios diagnósticos aceptados internacionalmente (Criterios DSM, CIE o NINCDS – ADRDA) para realizar el diagnóstico de demencia.
- Reporte de resultados que permitan medir su efecto.

Criterios De Exclusión

- Estudios con pacientes con demencia previa.

7.6 Control De Sesgos

Luego de establecidos los criterios de inclusión y de exclusión, para evitar sesgos de selección, la búsqueda de los artículos a escoger se realizó de manera independiente por dos revisores. En los casos de algún desacuerdo en la inclusión de alguno de los artículos, se realizó una revisión conjunta para llegar a un consenso. Para la evaluación de los artículos y su calidad, se tuvo en cuenta la escala de Ottawa (24), la cual es recomendada para la evaluación de estudios observacionales por las guías Cochrane (25).

Se utilizaron términos Mesh, Emtree y DECS en las diferentes bases de datos para disminuir el sesgo de publicación así como se buscaron artículos relevantes con el tema a través de búsqueda en bola de nieve.

7.7 Análisis de Resultados.

Luego de la lectura de los artículos seleccionados, los datos de mayor relevancia se extrajeron en una tabla en la cual se describe el título del artículo, el autor, año de publicación, población, metodología, intervenciones, resultados y conclusiones. Se describió en otra tabla el nivel de evidencia de cada uno de los artículos incluidos.

Los estudios se combinaron empleando tanto el modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios. Para la asociación del uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia se calculó el OR de cada estudio y su intervalo de confianza (IC) del 95 %, y se combinaron para obtener un estimador resumen. Se analizó la heterogeneidad mediante el estadístico de la chi al cuadrado (con $p > 0.05$) y de I^2 ($< 50\%$) y un análisis de sensibilidad. Los resultados se expusieron gráficamente a través del forest plot. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico EPIDAT© versión 3.1.

7.8 Consideraciones Éticas.

El presente estudio es una revisión sistemática de la literatura, en la cual no se realiza ningún tipo de intervención sobre la población. Esta se considera una **investigación sin riesgo** de acuerdo a lo estipulado en la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, Ministerio de Salud – República de Colombia.

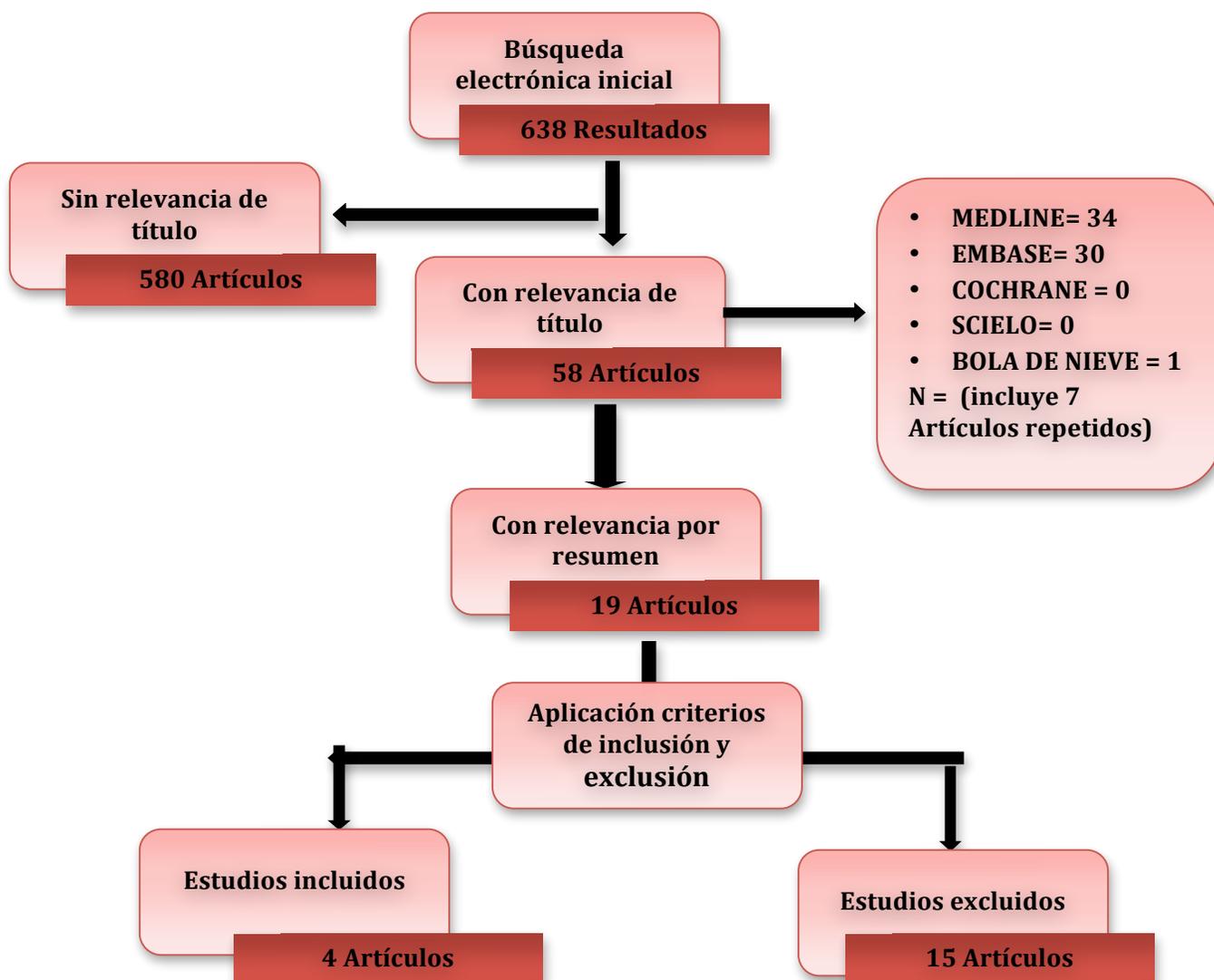
7.9 Conflictos de Interés

Los investigadores no declaran ningún tipo de interés político, económico, social ni académico.

8. RESULTADOS

La búsqueda electrónica inicial en las diferentes bases de datos arrojó los siguientes resultados: se identificaron 638 referencias, de las cuales se excluyeron 580 por no tener relevancia en el título y resumen (ver figura 1). La selección preliminar fue de 64 artículos discriminados según las bases de datos de la siguiente manera: MEDLINE 14 artículos, EMBASE 37 artículos, Cochrane Library 0 artículos y Scielo 0 artículos; teniendo en cuenta que algunas de estas referencias se encuentran en más de una base de datos, el número total de artículos con relevancia en título fue de 57. La utilización de fuentes alternas de búsqueda de información dio un resultado de 1 artículo más, el cual fue encontrado a través de búsqueda de referencias bibliográficas, para un total de 58 artículos preseleccionados. Posteriormente se seleccionaron 19 artículos por relevancia en el resumen y de estos al aplicar los criterios de inclusión y de exclusión se excluyeron 15 artículos, seleccionándose 4 artículos para la recolección de datos. Los artículos preseleccionados y su inclusión o exclusión dentro del estudio se exponen en el anexo 1. La descripción de los estudios incluidos se encuentra en el anexo 2, mientras el motivo de exclusión de los estudios descartados se encuentran en el anexo 3.

FIGURA 1. Organigrama de búsqueda.



8.1 Características De Los Estudios Incluidos:

Para la revisión se seleccionaron 4 artículos, cuyas características se encuentran expuestas en el anexo 2, donde se describen los siguientes datos: Nombre del artículo, autor, país, año de publicación; metodología, Participantes, medidas de resultados, resultados y conclusiones.

Los artículos seleccionados corresponden a la categoría III (Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles) según la evaluación de los niveles de evidencia de la *US Agency for Healthcare Research and Quality* (ver **Tabla 1**) los datos de identificación de estos estudios se describen a continuación:

Tabla 1: Evaluación de niveles de evidencia

N – Ref	País - Año	Título	Autores	Nivel de Evidencia
M6	Francia 2012	Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study	Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A.	III
M12	Reino Unido 2012	Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS)	Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y.	III
M14	Taiwan 2011	Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk	Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM.	III
BN1	Suecia 1997	Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer Disease	Fastbom J, Forsell Y, Winblad B.	III

Por tratarse de estudios observacionales de cohortes y de casos y controles, la evaluación de la calidad de los artículos se realizó a través de la escala de Ottawa (24), la evaluación metodológica se expone en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Criterios de la escala Ottawa- Newcastle cumplidos por los estudios evaluados.

N Ref	Tipo de Estudio	Autor	S 1	S 2	S 3	S 4	C 1	E/R 1	E/R 2	E/R 3
M6	Casos y Controles	Billioti 2012	A	A	A	A	A	A	A	A
M14	Casos y Controles	Wu 2011	A	A	A	A	A	A	A	A
M12	Cohorte	Gallacher 2012	B	A	A	A	A	B	A	B
BN1	Cohorte	Fastbom 1997	B	A	A	A	A	A	B	B

S= Selección, C= Comparabilidad, E/R= Exposición/Resultado

Tabla 3: Puntajes de la escala Ottawa-Newcastle de los estudios seleccionados.

N Ref	Tipo de Estudio	Autor	Selección 4 pts	Comparación 2 pts	Exposición/Resultado 3 pts	Total 9 pts
M6	Casos y Controles	Billioti 2012	4	1	3	8
M14	Casos y Controles	Wu 2011	4	1	3	8
M12	Cohorte	Gallacher 2012	4	1	3	8
BN1	Cohorte	Fastbom 1997	4	1	2	7

8.2 Características Socio demográficas

Dentro de los estudios seleccionados, se incluyeron pacientes mayores de 65 años, en los 4 estudios se describen las edades promedio. La escolaridad de los pacientes y su estado civil se describen en 2 artículos (Billioti y Gallacher) mientras el género se describe en todos los artículos. En la tabla 4 se exponen las características de la poblaciones estudiadas y en la tabla 5 se exponen las comorbilidades psiquiátricas reportadas.

Tabla 4: Características de la población estudiada.

AUTOR Y AÑO	CONSUMIDORES DE BENZODIAZEPINAS					PERSONAS QUE NO HAN CONSUMIDO BENZODIAZEPINAS				
	<i>Población (n=)</i>	<i>Edad</i>	<i>Género Femenino</i>	<i>Escolaridad</i>	<i>Estado Civil</i>	<i>Población (n=)</i>	<i>Edad</i>	<i>Género Femenino</i>	<i>Escolaridad</i>	<i>Estado Civil</i>
Billioti (2012)	95	70-79 años: n=35 (37%) 80-84 años: n=26 (27%) >84 años: n=34 (36%)	54 (57%)	Mayor de 7 años n=63 (66%)	Soltero o viudo n=49 (52%)	968	70-79 años: n=385 (39.8%) 80-84 años: 240 (24.8%) >84 años: 343 (35.4%)	474 (49%)	Mayor de 7 años 745 (77%)	Soltero o viudo 394 (40.7%)

Gallacher	103	Media 61.7	0%	Sin título académico 53.8%	Casado 85.4%	1085	Media 61.2	0%	Sin título académico 44.2%	Casado 90.8%
Wu *	8434 (casos)	Media 77.6	4.347 (51.5%)	N.R.	N.R.	16.706 (controles)	77.61	8.591 (51.4%)	N.R.	N.R.
Fastbom	75	Media 84.1	97.3%	N.R.	N.R.	167	Media 83	79.6%	N.R.	N.R.

* Las características de este estudio no corresponde a cohortes y se reportan según casos (columna de consumidores de benzodiazepinas) y controles (columna de personas que nunca han consumido benzodiazepinas).

N.R.= NO REPORTA.

Tabla 5: Comorbilidades psiquiátricas reportadas.

AUTOR Y AÑO	CONSUMIDORES DE BENZODIAZEPINAS			PERSONAS QUE NO HAN CONSUMIDO BENZODIAZEPINAS		
	Síntomas afectivos	Síntomas ansiosos	Otros síntomas psiquiátricos	Síntomas afectivos	Síntomas ansiosos	Otros síntomas psiquiátricos
Billioti (2012)	Síntomas depresivos 15/93 (16%)	N.R	N.R	Síntomas depresivos 38/944 (4.0%)	N.R	N.R
Gallacher	N.R.	Log ansiedad, media (SD) 3.73 (0,24)	"Distress psicológico" 40.7%	N.R.	Log ansiedad, media 3.53 (0.24)	"Distress psicológico" 20.3%
Wu *	T. afectivos n=1217 (14.4%)	Trastornos de ansiedad n=2375 (28,2%)	Trastornos psicóticos n = 269 (3.2%) Trastornos del sueño n= 3874 (45.9%)	T. afectivos n=1217 (14.4%)	Trastornos de ansiedad n=831 (5%)	Trastornos psicóticos n=49 (0.3%) Trastornos del sueño n= 5187 (31%)
Fastbom	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.

*Las características de este estudio no corresponde a cohortes y se reportan según casos (columna de consumidores de benzodiazepinas) y controles (columna de personas que nunca han consumido benzodiazepinas).

N.R.= NO REPORTA.

8.3 Descripción del uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia:

Dentro de los estudios seleccionados, se encontraron varios que reportaban resultados similares, indicando que existe una asociación entre el riesgo de demencia y el uso de benzodiazepinas. Solo uno encontró un factor protector.

Entre estos tenemos la publicación de Billioti et al. quienes en un estudio de cohortes de 1633 participantes (PAQUID), encuentran que los nuevos consumidores de benzodiazepinas presentan un mayor riesgo de demencia comparado con aquellos que no las consumen (Hazard ratio multivariable ajustado de 1.6, IC 95% 1.08-2.43). Al realizar de la misma población un estudio de casos y controles, con un seguimiento durante 5 años, encuentran un aumento del riesgo de demencia del 50% en los consumidores de benzodiazepinas al compararlos con aquellos que nunca han consumido (OR ajustado ó aOR = 1.55 IC 95% 1.24-1.95%). Los autores consideran que dentro de los factores que se asocian a un mayor aumento del riesgo de demencia en consumidores de benzodiazepinas, es que el consumo de estas haya sido reciente. Entre las fortalezas de este estudio tenemos el tiempo de seguimiento de su población el cual fue de 15 años para el análisis de la cohorte, así como una gran rigidez para diseñar su metodología. Los autores reconocen algunas limitaciones como la poca cantidad de pacientes que consumían benzodiazepinas al inicio de su estudio para la realización de seguimiento y la dificultad para determinar qué benzodiazepina era usada. Sin embargo esta es una limitante que se encuentra en la gran mayoría de estudios previos. Así mismo no mide la cantidad de benzodiazepinas utilizada lo cual no resuelve si existe una correlación entre la dosis y el riesgo de adquirir algún tipo de demencia.

Otro estudio de larga duración fue el realizado por Gallacher quien toma una población participante en el estudio Caerphilly. Este estudio prospectivo incluye una población de hombres nacidos entre 1920 y 1939, realizando un seguimiento durante 20 años y tomándose información sobre el consumo de medicamentos, entre esos de benzodiazepinas. Este estudio aplica OR ajustado para la edad, clase social, consumo de alcohol, Índice de masa corporal, educación, angina, Insuficiencia cardiaca congestiva, CAMCOG basal (Cambridge Cognitive Examination), estrés, ansiedad y somnolencia diurna. El resultado reportado muestra un mayor riesgo de demencia en aquellas personas que toman benzodiazepinas (aOR= 2.94, IC 95% 1.16 - 7.46), p= 0.02). Aunque este estudio reporta lo anterior y muestra una adecuada metodología, es llamativo que en sus resultados mostrados en el texto se reporta una población de 1134 participantes al final del estudio; sin embargo, en sus tablas exponen 103 participantes expuestos a benzodiazepinas en cualquier fase del estudio y 1085 participantes que nunca usaron benzodiazepinas, lo cual da un total de 1188 participantes; lo cual implica poca claridad en la exposición de los resultados. A pesar del

largo seguimiento realizado y un alto número de pacientes expuestos no hay una claridad sobre la veracidad del riesgo calculado para este estudio.

Uno de los estudios(Wu), estudia el tiempo de abstinencia al uso de benzodiazepinas, considerando que existe un mayor riesgo de demencia entre menor sea el tiempo de suspenderse el consumo de benzodiazepinas (Menos de 1 mes: aOR= 2.94, I.C: 95% 1.98-2.92; 1-3 meses aOR= 1.93 IC 95% 1.67-2.2; 6-12 meses aOR= 1.49, IC 95% 1.27-1.74; 6-12 meses aOR= 1.43, IC 95% 1.25-1.64; 1-2 años a OR = 1.23, IC 1.09-1.40; 2-3 años aOR = 1.22, 1.06-1.40; mayor a 3 años aOR = 1.08 , IC 95% 0.98-1.20). Este estudio incluyó 8.434 casos y 16.706 controles tomando pacientes del NHIRD (National Health Insurance Research Database), que forma parte de la base de datos LIHD (Longitudinal Health Insurance Database 2005).De los posibles factores encontrados que se asocian a un aumento del riesgo de demencia,tenemos la dosis de benzodiazepina que se consume, considerándose que aquellos que usan benzodiazepinas a bajas dosis (consumidores ligeros) tenían el mismo riesgo que los no consumidores luego de suspender el consumo de benzodiazepina por 1 año, mientras que aquellos que con un consumo alto (consumidores pesados) tenían un mayor riesgo durante los 3 años de haber suspendido el consumo. Es llamativo que aquellas personas que tenían un consumo en el momento de su valoración, tenían mayor riesgo de demencia sin importar la dosis acumulada (aOR consumidores ligeros = 4.65, aOR consumidores pesados = 2.11). Este estudio tiene un periodo de seguimiento de aproximadamente 10 años. Existen algunas limitaciones reconocidas por los autores entre los que tenemos factores de confusión tales como índice de masa corporal, tabaquismo y escolaridad, datos que no se encontraban dentro de la recolección de datos. Así mismo reconocen una dificultad para reconocer la adherencia al tratamiento dentro de los consumidores, lo cual podría ver afectado los resultados.

El estudio de Fastbom tiene resultados que difieren al resto de los estudios de la revisión. Tomando a pacientes mayores de 75 años del estudio Kungshlmen en Estocolmo (Suecia) y tras un seguimiento de 3 años de sujetos libre de demencia al inicio del estudio, se comparó una población que tomó benzodiazepinas al inicio y al final del estudio con aquellos que no reportaron lo anterior. Se obtuvo al final 75 consumidores de benzodiazepinas de los cuales 7 (9.3%) presentaron un cuadro demencial todos correspondientes a una enfermedad de Alzheimer, mientras que de los no consumidores de benzodiazepinas se obtuvo una población de 167 sujetos, de los cuales 39 (23.4%) tuvo un síndrome demencial, de los cuales 33 (19.8%) correspondía a enfermedad de Alzheimer. Esto permite realizar el cálculo de riesgo, mostrando un menor riesgo de síndrome demencial en los consumidores de benzodiazepinas (OR = 0.33, OR calculado sin ajustar). De los consumidores de benzodiazepinas, 36% tomo nitrazepam, 21% oxacepam, 21% flunitrazepam, 9% diazepam y 5% lorazepam, trazolam o clordiazepóxido al inicio; de estos 75% reportó tomar la misma benzodiazepina al final del estudio mientras que el 25% cambió usualmente a una benzodiazepina de vida media más corta. Este estudio entre sus limitaciones tiene un número reducido de pacientes, la cual tiene incluye una población mayor comparado con los otros estudios. Así mismo puede considerarse que el seguimiento que realiza es muy corto comparado con los demás estudios, por lo cual el desenlace a estudiar puede que en ese momento aún no se presentase.

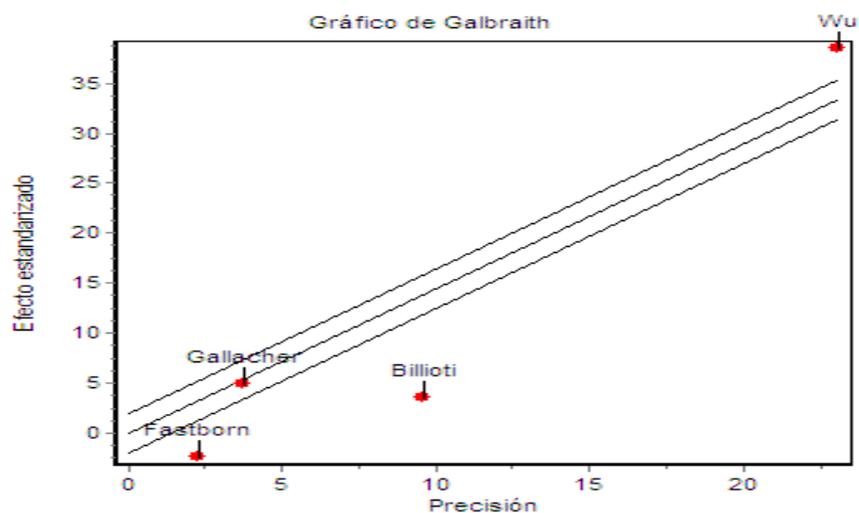
8.4 Cálculo del tamaño del efecto del uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia:

La prueba de Dersimonian y Laird's indica con un nivel de confianza del 95%, que si hay evidencia estadística de heterogeneidad entre los estudios ($p= 0,0000$) y una I^2 del 98%, corroborado por la figura 2.

Tabla 6: Resultados individuales y combinados de los estudios incluidos

Estudio	Año	n	OR	IC(95%)	Efectos Fijos	Efectos Aleatorios
Fastbom	1997	242	0,3379	0,1435-0,7957	0,8118	21,9869
Wu	2011	11445	5,2812	4,8516-5,7487	82,7714	26,7696
Gallacher	2012	1135	3,6762	2,1654-6,2412	2,1263	24,7474
Billioti	2012	2277	1,4365	1,1712-1,7618	14,2906	26,4961
Efectos fijos		15099	4,2549	3,9389-4,5963		
Efectos aleatorios		15099	1,8683	0,7258-4,8098		

Figura 2, de Galbraith para evaluar heterogeneidad



En la figura 3 se expone el forest plot de los datos reportados en la tabla 6 para la asociación del uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia donde se observa un OR del modelo de efectos aleatorios de 1,8683 (IC 95 %, 0,7258-4,8098). Es llamativo que en este modelo, el intervalo de confianza incluye el 1 mostrando no solo el riesgo sino un posible efecto protector del uso de las benzodiazepinas. En la figura 4 se presenta el análisis de sensibilidad en el modelo de efectos aleatorios, que muestra la robustez del resultado del tamaño del efecto obtenido por este modelo

En el modelo de efectos fijos se reportó un OR de 4,2549(IC 95 %, 3,9389-4,5963). Estos resultados parecen concordar con la hipótesis que las benzodiazepinas se asocian con mayor riesgo demencia en mayores de 45 años, sin embargo dado a la heterogeneidad de los estudios estos resultados deben ser analizados con cautela.

Figura 3 Forest plot de los OR para la asociación del uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia

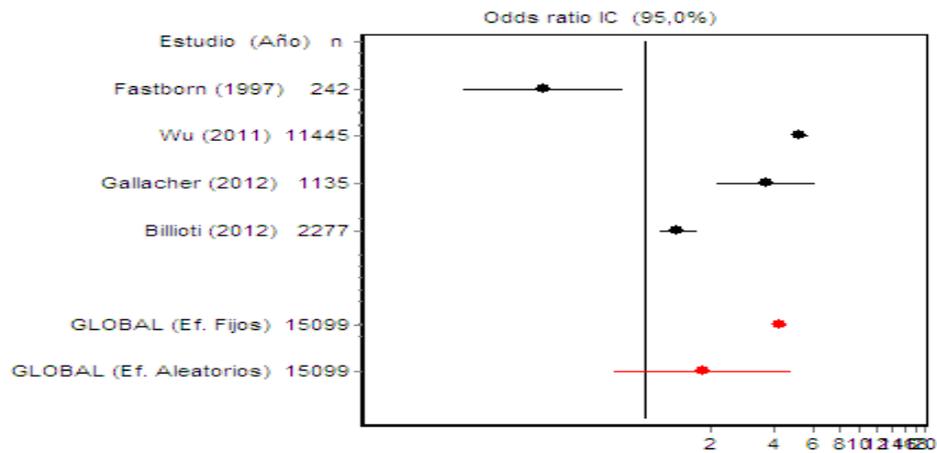
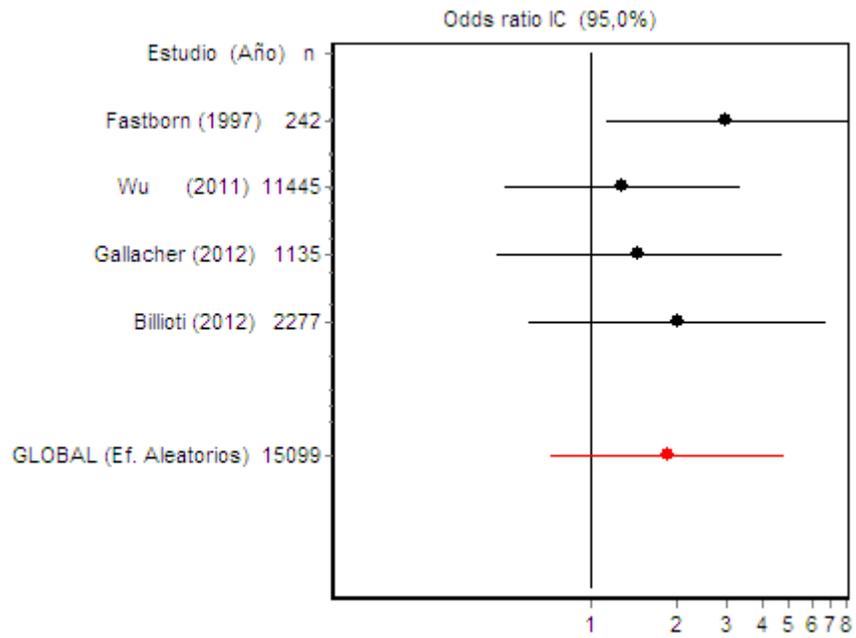


Figura 4. Influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto: modelo de efectos aleatorios



9. DISCUSIÓN

La búsqueda realizada muestra una abundante cantidad de artículos de los cuales un gran número resultaron irrelevantes; otros por su parte se interesan por estudiar efectos cognitivos de las benzodiazepinas sin tener en cuenta si hay un mayor riesgo de demencia y otros no fueron incluidos por no tener una metodología que permitiera realizar una adecuada comparación. Algunos artículos fueron excluidos pues estudiaban la misma población que otros artículos seleccionados. Es llamativo que la búsqueda no arrojó ningún resultado de estudios realizados en Latinoamérica, por lo cual no se tienen datos directos de los efectos de las benzodiazepinas en la cognición de nuestra población; consideramos que sería conveniente la realización de un estudio que permitiera la evaluación a largo plazo de las benzodiazepinas en la cognición de los pacientes en Colombia y en Latinoamérica, que permitiera una adecuada comparación con los estudios que se han realizado previamente en otras partes del mundo.

Vale aclarar que los artículos seleccionados utilizan diferentes criterios para el diagnóstico de demencia; aunque lo ideal sería que todos los estudios usaran los mismos criterios diagnósticos con la clasificación más actual y aceptada, los estudios son de diferentes fechas y los autores en su metodología utilizaban la clasificación que a su juicio consideraran más conveniente para el momento. Aún en la actualidad no hay un consenso generalizado y el diagnóstico se hace de acuerdo a una determinada corriente de investigación, agregando que esta situación se debe tener en cuenta, pero no es considerada un factor decisivo.

Dentro de los 4 artículos seleccionados, vemos que se toman datos sociodemográficos diferentes, lo cual dificulta la comparación de las poblaciones y pueden confundir los resultados. Esto se puede reflejar en las edades que se tuvieron en cuenta para la inclusión de pacientes en los estudios pues vemos que algunos incluían pacientes mayores de 45 años (Wu) mientras otros incluían pacientes mayores de 75 años (Fastbom). Así mismo vemos que la manera como se categorizan las comorbilidades psiquiátricas de los pacientes es diferente en todos los estudios y algunos no los reportan. El estudio de Fastbom no se reportaron comorbilidades psiquiátricas; el grupo de Billioti reportó síntomas depresivos, con una frecuencia de 4 veces más en los consumidores de benzodiazepinas; el grupo de Gallacher reportó el doble de distress psicológico entre los consumidores de benzodiazepinas; y el grupo de Wu reportó más trastornos afectivos, psicóticos y del sueño en los consumidores de benzodiazepinas; los datos son llamativos pero esperables, ya que estos psicofármacos son ampliamente utilizados en variedad de patologías psiquiátricas, lo que podría explicar en gran medida la mayor frecuencia de trastornos mentales en los consumidores de benzodiazepinas. Podemos ver que los diseños de los estudios se fundamentan en estudios longitudinales realizados que buscan el estudio del envejecimiento cerebral de la población a estudiar, por lo cual es entendible que sea difícil la extracción de todos los datos en los diferentes estudios. Esto consideramos que constituye una limitación de nuestro estudio al igual que algunos estudios que no pudieron ser incluidos por no tener una metodología homogénea.

En estudios realizados previamente que reúnen la evidencia publicada, se ha reportado que la información disponible era discrepante atribuyendo lo anterior a una diferencia notable

en la metodología de estos. En el presente estudio se incluyeron artículos que reportaran una metodología similar para poder realizar una adecuada comparación (12).

Podemos ver que de los 4 estudios incluidos, 3 en sus resultados reportan una asociación entre el consumo de benzodiazepinas y un aumento del riesgo de demencia, luego de realizar seguimientos por 10, 15 y 22 años (Wu, Billioti y Gallacher respectivamente). Solo 1 estudio muestra un efecto protector del uso de benzodiazepinas para el desarrollo de demencia; sin embargo este estudio tiene la limitación de un menor seguimiento de pacientes. Hay que mencionar que el estudio de Gallacher aunque reportó un mayor riesgo de demencia, expone unos resultados que son pocos claros pues no concuerda el número de pacientes expuestos dentro del texto con los expuestos en su tabla de resultados.

Los resultados estadísticos concuerdan con la hipótesis de un mayor riesgo de demencia en pacientes mayores de 45 años; como se mencionó anteriormente, hay heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios. Hay que tener en cuenta que el estudio que reportó un efecto protector (Fastbom) realiza un seguimiento de los pacientes por solo 3 años, por lo cual puede que no se presentara el evento a estudiar (desarrollo de demencia) al momento de su evaluación. Así mismo hay que tener en cuenta que este estudio incluye solo pacientes mayores de 75 años por lo cual no se tiene en cuenta a una gran parte de la población en riesgo. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos según el modelo de efectos aleatorios, por tanto los resultados de nuestro estudio no son concluyentes si vemos que el intervalo de confianza reportado incluye el 1, por lo cual no se puede establecer con claridad la asociación del uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia en la población estudiada.

A pesar de las limitaciones, se podría pensar por los resultados reportados de los otros estudios y el análisis realizado, que existe una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el posterior desarrollo de una demencia. Varios autores se han pronunciado al respecto aclarando que estos resultados no implicarían que las benzodiazepinas aumentarían de una manera directa el riesgo de demencia, pudiendo existir varios factores de confusión que alterarían el resultado. Teniéndose en cuenta que en el Trastorno cognitivo leve (MCI: Mild Cognitive Impairment) y al inicio de cuadros demenciales suelen manifestarse algunos síntomas como ansiedad, alteraciones en el patrón de sueño y síntomas depresivos, hay quienes consideran que la administración de benzodiazepinas se inicia para el control de estos síntomas prodrómicos; por lo cual no serían las benzodiazepinas las causantes del deterioro cognitivo de los pacientes (26, 27, 28). Sin embargo no fue el objetivo de ningún estudio -incluyendo el presente- y tampoco se pudo determinar o caracterizar un cuadro prodrómico de demencia.

A juicio de los autores, aunque los argumentos expuestos son válidos, los resultados que han sido reportados deben llamar la atención sobre el uso de benzodiazepinas en el adulto mayor, pues a pesar de no demostrarse una causalidad directa, si puede existir una asociación entre el consumo de benzodiazepinas y el desarrollo de una demencia. En el escenario planteado previamente, puede considerarse que si se administran benzodiazepinas en un cuadro demencial incipiente, puede estarse perdiendo la oportunidad de detectar de una manera temprana la enfermedad, así como la toma de medidas para disminuir la progresión de la enfermedad tales como la administración de antidemenciales.

De cualquier manera, consideramos que el uso de benzodiazepinas en el adulto mayor debe ser mejor planteado y no debe minimizarse los hallazgos de los distintos autores y de nuestro estudio. Teniendo en cuenta lo anterior, valdría la pena preguntarse si es conveniente la realización de pruebas neuropsicológicas en el adulto mayor antes del inicio de cualquier benzodiazepina. Así mismo vale la pena recordar que en el tratamiento de trastorno de ansiedad y en depresión, no es recomendable el uso prolongado de benzodiazepinas, por lo cual debe procurarse no usarse por más de un mes (29,30). En cuanto al insomnio, no se recomienda el uso de hipnóticos a largo plazo en el anciano (31). Hay que recordar que en el adulto mayor es más difícil la discontinuación de las benzodiazepinas por lo cual el uso prolongado puede convertirse en un problema.

Consideramos que se debe tener una mayor precaución en la administración de benzodiazepinas en los adultos mayores y evaluar a criterio del médico su conveniencia teniendo en cuenta el riesgo- beneficio de su administración, así como las alternativas terapéuticas disponibles para pacientes con trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y trastornos afectivos que requieran un manejo médico.

10. CONCLUSIONES

Con la evidencia obtenida en el presente estudio se puede realizar las siguientes conclusiones:

- Las benzodiazepinas podrían asociarse a un mayor riesgo de demencia aunque existe una heterogeneidad de resultados.
- Entre menor sea el tiempo de abstinencia (no consumo) de benzodiazepinas puede haber un mayor riesgo de demencia.
- A mayor dosis acumulada de consumo de benzodiazepinas puede haber un mayor riesgo de demencia.
- No existen estudios que midan el riesgo de demencia de las benzodiazepinas ni el efecto en la cognición en adultos mayores de Latinoamérica.
- Aunque no pueda demostrarse un riesgo determinante, se debe ser prudente con el uso de benzodiazepinas en el adulto mayor.

11. RECOMENDACIONES

La evidencia obtenida a través de este estudio nos permite realizar las siguientes recomendaciones.

- En el adulto mayor que requiera el manejo con benzodiazepinas, se debe considerar el riesgo beneficio, evaluándose factores asociados que puedan aumentar el riesgo de demencia.
- Se recomienda considerar alternativas terapéuticas al uso de benzodiazepinas en el adulto mayor.
- No se recomienda el uso prolongado de benzodiazepinas en el adulto mayor.
- Según el criterio médico, se sugiere la realización de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en quienes se considere el inicio de benzodiazepinas como tamizaje para la detección de síndromes demenciales precoces.
- Se requieren estudios adicionales para corroborar los datos obtenidos.
- Se requiere la realización de estudios con muestras de población latinoamericana para poder extrapolar los resultados.

12. CRONOGRAMA

		2013				
		J	J	A	S	O
F0	Elaboración de la pregunta de investigación					
	Revisión del estado del arte					
F1	Búsqueda de artículos					
F2	Recolección de información y selección de artículos					
F3	Evaluación de la calidad de los estudios					
F4	Lectura crítica y análisis de resultados					
F5	Elaboración del informe final					

13. PRESUPUESTO

Descripción	Valor Unitario	Cantidad	Total
Material de papelería			
Resma de papel tamaño carta	\$15000	2 Unidades	\$30000
Cartucho para impresión	\$75000	2 Unidades	\$150000
CD	\$2000	1 Unidad	\$2000
Total			\$182000

14. BIBLIOGRAFIA

1. Ihl R, Frölich L, Winblad B. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment Alzheimer's disease and other dementias. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; 12: 2–32
2. Trebes T., Korczyn. Modeling the dementia epidemic. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18 (2012) 175–181
3. Simmons B., Hartmann B. Evaluation of suspected dementia. *American Family Physician*. 2011; 84 (8) 895-902
4. Olazarán, J, Agüera-Ortiz, L. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 55 (10): 598-608
5. Barker M., Greenwood K, Jackson M, Crowe S. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use: A Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2004; 18 (1): 37-48
6. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia. Ministerio de la Protección Social y Fundación FES Social. 2003.
7. Chica H. Abordaje de los trastornos del sueño. *Psimonart*. 2(1) 83-92-2009
8. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Arch Med interna* 2009; XXXI;4:103-107
9. Robles Bayón A, Gude Sampedro F. Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo. *Neurología*. 2012. doi:10.1016/j.nrl.2012.05.004
10. Schatzberg A, Nemeroff C. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th Edition
11. Buffett-Jerrott S.E, Stewart S.H. Cognitive and Sedative Effects of Benzodiazepine Use. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8, 45-58.
12. Verdoux H, Lagnaouri R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Medicine*, 2005, 35, 307–315.
13. Grossman H. Dementia: A brief review. *Mt Sinai J Med*. 2006 Nov; 73(7): 985-92
14. Zarit S, Zarit J. *Mental Disorders in Older Adults*. The Guildford Press . 2 Ed 2006. 40-46
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5 ed. Washington, DC: APA; 2013.
16. McKhann G et al. 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* 1984; 34: 939-944.
17. Guy M, McKhanna, David S, Knopman, Howard Chertkow, Bradley T, Hyman, Clifford R, Jack, Jr, Claudia H, Kawash et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National

- Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011: 1–7.
18. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders*. World Health Organization, Geneva, 1992
 19. Sadock B, Sadock V, Sinopsis de psiquiatría, Kaplan & Sadock. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 10 Edición.
 20. Wengel S, Burke WJ, Ranno A, Roccaforte WH. Use of benzodiazepines in the elderly. *Psychiatric Annals*, Vol 23(6), Jun 1993, 325-331.
 21. Savić MM, Obradović DI, Ugresić ND, Bokonjić DR. Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stages and Types versus Binding-Site Subtypes. *Neural Plasticity*. 2005;12(4):289-98
 22. Beracochea D. Anterograde and Retrograde Effects of Benzodiazepines on Memory. *The Scientific World JOURNAL* (2006) 6, 1460–1465
 23. Fierro M. *Semiología del psiquismo*. Editorial Kimpres. 2a edición, (2008). 185-192.
 24. Newcastle- Ottawa Quality Assessment Scale" (NOS). (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
 25. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
 26. Barbui C, Gastaldon C, Cipriani A. Benzodiazepines and risk of dementia: true association or reverse causation? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2013 Jul 3:1-2.
 27. Coyle-Gilchrist I, Peck L, Rowe J. Research paper does not show causal link between benzodiazepine use and diagnosis of dementia. *BMJ* Sep 2012;345:e7984.
 28. Bocti C, Roy-Desruisseaux J, Roberge P. Research paper most likely shows that benzodiazepines are used to treat early symptoms of dementia. *BMJ*. 2012 Nov 26;345:e7986
 29. Bauer B, Bschor T, Pfenning A, Peter C, Angst J, Versiani M, Moller H & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(2): 67_104
 30. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2008;9(4):248-312.
 31. *Protocolos Formación Médica Continuada. Insomnio en el Anciano*. FMC. 2011; Protocolos 33-48.

32. 13. ANEXOS

ANEXO 1 Estudios preseleccionados.

Medline

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Benzodiazepines and risk of dementia: true association or reverse causation?	Barbui C, Gastaldon C, Cipriani A. <i>Epidemiol Psychiatr Sci.</i> 2013 Jul 3;1-2.	NO
2	Benzodiazepines increase the risk of developing dementia.	Huber-Geismann F. <i>Praxis (Bern 1994).</i> 2013 Jan 30;102(3):175.	NO
3	Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status.	Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2013 Feb;61(2):258-63.	NO
4	Elevated dementia risk from taking benzodiazepines?.	Weitz B. <i>Dtsch Med Wochenschr.</i> 2012 Nov;137(46):2357.	NO
5	Inappropriate treatments for patients with cognitive decline.	Robles Bayón A, Gude Sampedro F. <i>Neurologia.</i> 2012 Oct 9.691.	NO
6	Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study.	Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. <i>BMJ.</i> 2012 Sep 27;345:e6231	SI (R)
7	Medication in the elderly: cognitive impairment by drugs.	Wehling M. <i>Internist (Berl).</i> 2012 Oct;53(10):1240-7	NO (R)
8	Benzodiazepine Harm: How Can It Be Reduced?	Lader M. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2012 Aug 10. 1365-2125.2012.	NO
9	A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs.	Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. <i>Drugs Aging.</i> 2012 Aug 1;29(8):639-58.	NO

10	CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study.	Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T, Lyles A, Isoaho R, Riih�� I, Kivel�� SL. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012 Jan;2(1):57-68.	NO
11	The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease.	Rosenberg PB, Mielke MM, Han D, Leoutsakos JS, Lyketsos CG, Rabins PV, Zandi PP, Breitner JC, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Zuckerman IH, Rattinger GB, Green RC, Corcoran C, Tschanz JT. Int J Geriatr Psychiatry. 2012 Dec;27(12):1248-57.	NO
12	Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS).	Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. J Epidemiol Community Health. 2012 Oct;66(10):869-73.	SI
13	Benzodiazepines revisited--will we ever learn?	Lader M. Addiction. 2011 Dec;106(12):2086-109.	NO
14	Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk.	Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Am J Geriatr Psychiatry. 2011 Feb;19(2):151-9.	SI(R)
15	Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998-2005: an analysis of the national inpatient sample.	Lin RY, Heacock LC, Fogel JF. Drugs Aging. 2010 Jan 1;27(1):51-61.	NO
16	Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment.	Weston AL, Weinstein AM, Barton C, Yaffe K. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 Mar;65(3):318-21.	NO
17	The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data.	Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Am J Geriatr Psychiatry. 2009 Jul;17(7):614-20	NO(R)

18	The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use.	Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Bégaud B, Moore N. <i>Age Ageing</i> . 2009 Mar;38(2):226-8.	NO(R)
19	Dementia associated with alcohol and other drug use.	Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. <i>Int Psychogeriatr</i> . 2005;17 Suppl 1:S109-27.	NO
20	Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies.	Verdoux H, Lagnaoui R, Bégaud B. <i>Psychol Med</i> . 2005 Mar;35(3):307-15.	NO(R)
21	Benzodiazepines: Consequences on memory in the elderly.	Quevillon F, Bédard MA. <i>Sante Ment Que</i> . 2003 Autumn;28(2):23-41.	NO
22	Safety of benzodiazepines in the geriatric population.	Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2004 Sep;3(5):485-93.	NO
23	Dementia induced by antianxiety drugs.	Inada K, Ishigooka J. <i>Nihon Rinsho</i> . 2004 Jan;62 Suppl:461-5	NO
24	Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance.	Allard J, Artero S, Ritchie K. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2003 Oct;18(10):874-8.	NO
25	Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study.	Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2002 Jun;22(3):285-93.	NO
26	Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study.	Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moride Y. <i>J Clin Epidemiol</i> . 2002 Mar;55(3):314-8.	NO (R)
27	Long-term use of benzodiazepines.	Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Breteler MH, van de Lisdonk EH, Zitman FG. <i>Ned Tijdschr Geneeskd</i> . 2001 Jul 14;145(28):1342-6.	NO

28	Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors.	Egan M, Moride Y, Wolfson C, Monette J. J Am Geriatr Soc. 2000 Jul;48(7):811-6.	NO
29	Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community.	Jorm AF, Grayson D, Creasey H, Waite L, Broe GA. Aust N Z J Public Health. 2000 Feb;24(1):7-10.	NO
30	Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management.	Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug Saf. 1999 Aug;21(2):101-22.	NO
31	Benzodiazepine use among the elderly in the community.	Kirby M, Denihan A, Bruce I, Radic A, Coakley D, Lawlor BA. Int J Geriatr Psychiatry. 1999 Apr;14(4):280-4.	NO
32	Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women.	Dealberto MJ, Mcavay GJ, Seeman T, Berkman L. Int J Geriatr Psychiatry. 1997 May;12(5):567-74.	NO
33	Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients.	Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Mar;50(2):M99-106.	NO
34	Drug-induced cognitive impairment. Defining the problem and finding solutions.	Bowen JD, Larson EB. Drugs Aging. 1993 Jul-Aug;3(4):349-57.	NO

Embase

Re f	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Risks associated with long-term benzodiazepine use	Johnson B., Streltzer J. American Family Physician 2013 88:4	NO

2	Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects	Griffin C.E., Kaye A.M., Rivera Bueno F., Kaye A.D. Ochsner Journal 2013 13:2 (214-223)	NO
3	Benzodiazepine discontinuation in elderly psychiatric patients: A retrospective chart review	Yokoi Y., Misal M., Oh E., Bellantoni M., Mohler J., Rosenberg P. Journal of the American Geriatrics Society 2013 61 SUPPL. 1 (S65)	NO
4	Benzodiazepines: Increased risk of dementia	Ecker-Schlipf B. Psychopharmakotherapie 2013 20:2 (97)	NO
5	Benzodiazepine use and risk of Dementia: Prospective population based study	Billioti S., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues J.-F., Pérès K., Kurth T., Pariente A. BMJ (Online) 2012 345:7880	SI(R)
6	Medication in the elderly: Cognitive impairment by drugs	Wehling M. Internist 2012 53:10 (1240-1247)	NO(R)
7	Potentially inappropriate medication use among patients with alzheimer disease in real.fr: Be aware of atropinic and benzodiazepine drugs	Montastruc F., Gardette V., Cantet C., Piau A., Lapeyre-Mestre M., Vellas B., Andrieu S., Montastruc J.-L. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012 21 SUPPL. 3 (74-75)	NO
8	Benzodiazepine use and risk of dementia: A prospective population-based cohort study	Billioti De Gage S., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues J.-F., Pérès K., Kurth T., Pariente A. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012 21 SUPPL. 3 (422)	NO
9	Prevalence of potentially inappropriate medication prescribing among older us adults	Jiron M., Pate V., Jonsson Funk M., Stürmer T. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012 21 SUPPL. 3 (30)	NO
10	General reduction in use of benzodiazepines-but high risk of use in the elderly	Holm E., Torp-Pedersen C. European Geriatric Medicine 2011 2 SUPPL. 1 (S13)	NO
11	Chronic use of benzodiazepines and cognitive decline	Mura T., Proust-lima C., Jacqmin-Gadda H., Akbaraly T., Dartigues J.-F., Barberger-Gateau P., Tzourio C., Berr C. Alzheimer's and Dementia 2011 7:4 SUPPL. 1 (S692)	NO
12	Increased risk of dementia in elderly benzodiazepine users: A study from the paquid cohort	Biliotti De Gage S., Bégaud B., Verdoux H., Bazin F., Helmer C., Dartigues J., Pariente A. Fundamental and Clinical Pharmacology 2011 25 SUPPL. 1 (104)	NO

13	Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk	Wu C.-S., Ting T.-T., Wang S.-C., Chang I.-S., Lin K.-M. American Journal of Geriatric Psychiatry 2011 19:2 (151-159)	SI?(R)
14	Benzodiazepines in the elderly	Sobów T. Psychiatria 2010 7:6 (244-249)	NO
15	Psychotropic use in elderly patients with dementia: Influence of antipsychotic pharmacology	Deslandes P., Ekere K., Sewell R. International Journal of Pharmacy Practice 2010 18 SUPPL. 2 (50)	NO
16	Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly	Uchida H., Tsunoda K., Suzuki T., Watanabe K., Yamashima T., Kashima H. American Journal of Geriatric Psychiatry 2010 18:3 SUPPL. 1 (S69-S70)	NO
17	Drug-induced memory disorders	Prescrire International 2010 19:105 (29)	NO
18	Long term use of Benzodiazepine in French elderly: Longitudinal patterns of use in new Benzodiazepine users	Kitio B., Dosquet P. Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PDS) 2009 18:S1 (S235)	NO
19	The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: Nested case-control study using claims data	Wu C.-S., Wang S.-C., Chang I.-S., Lin K.-M. American Journal of Geriatric Psychiatry 2009 17:7 (614-620)	NO(R)
20	The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use	Lagnaoui R., Tournier M., Moride Y., Wolfson C., Ducruet T., Bégaud B., Moore N. Age and Ageing 2009 38:2 (226-228)	NO (R)
21	Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: Findings from the health, aging and body composition study	Wright R.M., Roumani Y.F., Boudreau R., Newman A.B., Ruby C.M., Studenski S.A., Shorr R.I., Bauer D.C., Simonsick E.M., Hilmer S.N., Hanlon J.T. Journal of the American Geriatrics Society 2009 57:2 (243-250)	NO
22	The use of benzodiazepines in the aged patient: Clinical and pharmacological considerations	Dailly E., Bourin M. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2008 21:2 (144-150)	NO
23	Features of benzodiazepine use in psychiatric practice	Atasoy N., Demir A.S., Ozturk D., Konuk N. European Neuropsychopharmacology 2008 18:S4 (S538)	NO
24	Cognitive impairment due to use	Lieb K.	NO

	of anticholinergic drugs.	MMW-Fortschritte der Medizin 2006 148:45 (24)	
25	Medication and memory: Interactions among the elderly	Caer-Frouard M., Weill-Engerer S., Piette F. Presse Medicale 2006 35:1 II (91-96)	NO
26	Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey	Ay P., Akici A., Harmanci H. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2005 43:4 (195-202)	NO
27	Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies	Verdoux H., Lagnaoui R., Begaud B. Psychological Medicine 2005 35:3 (307-315)	NO(R)
28	Benzodiazepine Use and Risk of Mortality in Individuals Aged 85 Years or Older	Vinkers D.J., Gussekloo J., Van Der Mast R.C., Zitman F.G., Westendorp R.G.J. Journal of the American Medical Association 2003 290:22 (2942-2943)	NO
29	Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study	Lagnaoui R., Bégaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L., Dartigues J.-F., Moride Y. Journal of Clinical Epidemiology 2002 55:3 (314-318)	NO(R)
30	Chronic use of benzodiazepines and cognitive deficit complaints: A risk factor study	Chaves M.L.F., Bianchin M., Peccin S., Rotta F., Jardim C., Gianlupi A., Eidt L. Italian Journal of Neurological Sciences 1993 14:6 (429-435)	NO

Bola de Nieve

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease.	Fastbom J. Forsell Y. Winblad B. Alzheimer disease & Associated Disorders 1998 Vol 12 No 1 pp 14 17.	SI

ANEXO 2. Estudios Incluidos.

Título, Autor, País, Año	Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study
Estudio 1	Billioti et al, Francia 2012

Metodología	Estudio de cohorte Estudio de casos y controles anidados.
Participantes	1633 hombres y mujeres participantes en el estudio PAQUID, para el estudio de cohortes. 2277 hombres y mujeres para el estudio de casos y controles
Intervenciones	Comparación de consumidores de benzodiazepinas y posterior desarrollo de demencia Comparación entre personas con demencia y sin demencia y exposición previa a benzodiazepinas Seguimiento de 15 años.
Medidas de resultados	Demencia diagnosticada por neurólogo, criterios DSM.
Notas	
Resultados	253 casos de demencia confirmada. El inicio de uso de benzodiazepinas se asoció con mayor riesgo de demencia (Hazard radio multivariable ajustado de 1.6, IC 95% 1.08-2.43) Análisis de casos y controles evidencian aumento del riesgo de demencia aproximadamente 50% en consumidores de benzodiazepinas comparado con aquellos que nunca las han consumido (OR ajustado 1.55 IC 95%1.24-1.95%).
Conclusiones	El uso de benzodiazepinas aumenta el riesgo de demencia.

Título, Autor, País, Año	Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS)Gallacher et al, Reino Unido 2012
Estudio 2	
Metodología	Estudio de cohorte
Participantes	1135 hombre y mujeres participantes en el estudio Caerphilly Prospective Study (CaPS)
Intervenciones	Comparación de consumidores de benzodiazepinas y posterior desarrollo de demencia Seguimiento de 22 años
Medidas de resultados	Diagnóstico de demencia por DSM IV y criterios NINCDSADRDA, en pacientes con puntaje de CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) menor de 18.
Notas	

Resultados	<p>103 personas reportaron el uso regular de benzodiazepinas en algún momento del estudio, 41 reportaron en una sola fase del estudio y 62 en más de una fase.</p> <p>93 personas desarrollaron demencia, de las cuales 22 pertenecieron al grupo de consumidores de benzodiazepinas.</p> <p>OR= 2.94 (I.C. 95% 1.16-7.46) p= 0.02: ajustado para edad, clase social, consumo de alcohol, Índice de masa corporal, educación, angina, Insuficiencia cardiaca congestiva y CAMCOG basal, estrés, ansiedad y somnolencia diurna.</p>
Conclusiones	Las benzodiazepinas pueden tener como efecto adverso el desarrollo de demencia, vascular y no vascular.

Título, Autor, País, Año	Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. Wu et al, Taiwan
Estudio 3	
Metodología	Estudio de casos y controles
Participantes	Se estudió un subgrupo de pacientes de la base de datos NHIRD (National Health Insurance Research Database), la base de datos LIHD (Longitudinal Health Insurance Database 2005) 8.434 casos y 16.706 controles
Intervenciones	Medición de discontinuación, dosis acumulada de benzodiazepinas, y de factores de confusión. Comparación entre casos con demencia diagnosticada y libre de demencia el consumo o no de benzodiazepinas.
Medidas de resultados	Diagnóstico de demencia por CIE 9.
Notas	
Resultados	<p>8.434 casos y 16.706 controles</p> <p>Consumidores en la actualidad tuvieron mayor riesgo de demencia comparado con controles. OR ajustado = 2.71 p < 0.001. IC 95 (2.46-2.99)</p> <p>El riesgo de demencia disminuye en consumidores antiguos de acuerdo a la medida de discontinuación.</p> <p>Menos de 1 mes: aOR= 2.94 (I.C: 95% 1.98-2.92) 1-3 meses aOR= 1.93 (IC 95% 1.67' 2.23), 6-12 meses aOR= 1.49 (IC 95% 1.27'1.74), 6-12 meses aOR= 1.43 (IC 95% 1.25-1.64). 1-2 años a OR = 1.23 (IC 1.09-1.40), 2-3 años aOR = 1.22 (1.06-1.40) y mayores de 3 años aOR = 1.08 (IC 95% 0.98-1.20)</p>

Conclusiones	El uso actual de benzodiazepinas se asocia con un mayor riesgo de demencia, el riesgo de demencia disminuye de acuerdo al tiempo en que se deja de consumir las benzodiazepinas.
--------------	--

Título, Autor, País, Año	Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. Fastbom et all. Suecia.
Estudio 4	
Metodología	Estudio de casos y controles
Participantes	242 participantes del estudio Kungshlmen.
Intervenciones	Comparación de pacientes consumidores de benzodiazepinas y no consumidores evaluando el desarrollo de demencia en cada población, luego de una primera entrevista en la que se descarta demencia previa.
Medidas de resultados	Diagnóstico de demencia por criterios DSM III-R.
Notas	3 años de duración
Resultados	Consumidores de benzodiazepinas 75. No consumidores de benzodiazepinas 167 Consumidores de benzodiazepinas con demencia 7 (9.3%) No consumidores de benzodiazepinas con demencia: 39 (83.4%) OR estimado sin ajustar. 0.33
Conclusiones	Las benzodiazepinas pueden tener un efecto protector para el desarrollo de demencias especialmente tipo Alzheimer.

Anexo 3 Estudios excluidos

Ref	Autor - Año	Motivo de exclusión
M1	Barbui 2013	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M2	Huber-Geismann 2013	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M3	Koyama 2013	Trata un tema diferente
M4	Weitz 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M5	Bayón 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte. Tema diferente.
M7, E6	Wehling 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte. Tema diferente.
M8	Lader 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte. Tema diferente
M9	Tannenbaum 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.

M10	Puustinen	El estudio incluye pacientes con deterioro cognitivo y demencia previa
M11	Rosenberg 2012	El estudio incluye pacientes con deterioro cognitivo y demencia previa.
M13	Lader 2011	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M15	Lin 2010	Analiza un tema diferente.
M16	Weston 2010	Estudio no es de casos y controles ni cohorte. Tema diferente.
M17, E19	Wu 2009	Estudia la misma población de otro artículo seleccionado (M14)
M18, E20	Lagnaoui 2009	Incluye pacientes con trastorno cognitivo leve, no discrimina cuales pacientes tienen diagnóstico de demencia.
M19	Husle 2005	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M20, E27	Verdoux 2005	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M21	Quevillon 2003	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M22	Madusoodanan 2004	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M23	Inada 2004	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M24	Allard 2003	No hacen diagnóstico de demencia según criterios de inclusión.
M25	Paterniti 2003	No hacen diagnóstico de demencia según criterios de inclusión.
M26, E 29	Lagnaoui 2002	Usa la misma población descrita en otro artículo seleccionado (M6).
M27	Gorgels 2001	Estudio no es de casos y controles ni cohorte. Trata otro tema.
M28	Egan 2000	No se mide asociación con demencia.
M29	Joorm 2000	No se mide asociación con demencia.
M30	Gray 1999	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
M31	Kirby 1999	No se mide asociación con demencia.
M 32	Dealberto 1997	No hacen diagnóstico de demencia según criterios de inclusión.
M33	Foy 1995	Trata un tema diferente.
M34	Bowen 1993	Trata un tema diferente.
E1	Johnson 2013	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E2	Griffin 2013	Trata un tema diferente.
E3	Yokoi 2013	No se mide asociación con demencia.

E4	Ecker-Schlipf 2013	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E7	Montastruc 2012	Trata un tema diferente
E8	Billioti 2012	Suplemento, mismo estudio que otro artículo seleccionado (M6)
E9	Jiron 2012	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E10	Holm 2011	Suplemento, no se describe con amplitud la metodología.
E11	Mura 2011	No hace diagnóstico de demencia según criterios de inclusión.
E12	Billioti 2011	Suplemento, mismo estudio que otro artículo seleccionado (M6)
E14	Sobow 2010	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E15	Deslandes 2010	Trata un tema diferente.
E16	Uchida	Trata un tema diferente
E17	Prescrire International	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E18	Kitio 2009	No mide asociación con demencia.
E21	Wright 2009	No hace diagnóstico de demencia según criterios de inclusión
E22	Dailly 2008	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E23	Atasoy 2008	Trata un tema diferente.
E24	Lieb 2006	Trata un tema diferente.
E25	Caer-Frouard	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E26	Ay 2005	Estudio no es de casos y controles ni cohorte.
E28	Vinkers 2003	No mide asociación con demencia.
E30	Chavés 1993	No hace diagnóstico de demencia según criterios de inclusión.

**La nomenclatura a la que hace referencia la tabla (Ref), corresponde a cómo fueron encontrados en las bases de datos correspondientes y preseleccionados como artículos relevantes. (Ver Anexo 3); M=MEDLINE, E = EMBASE, BN = Búsqueda en bola de nieve,*