



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA  
DESCONCENTRADA  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20  
“LA MARGARITA”  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

**Relación entre el uso prolongado de benzodicepinas y el desarrollo  
de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de  
consulta externa en la UMF No.12**

**Tesis de Especialidad para obtener el grado de especialista en:**

Psiquiatría

**Presenta:**

Dr. Juan Alberto García Zúñiga  
Médico residente de Psiquiatría.

**Investigador responsable ante el IMSS:**

Dra. Vianey Sánchez Salmerón  
Médico Especialista en Psiquiatra  
Médico Especialista en Psiquiatría del niño y del adolescente

**Investigadores asociados:**

Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez  
Médico Especialista en Psiquiatría

Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll  
Médico cirujano y partero  
Maestro en investigación

Heroica Puebla de Zaragoza, Mayo 2023.



**Número de Registro Institucional R-2021-2104-070**



**BUAP**

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA  
DESCONCENTRADA  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20  
“LA MARGARITA”  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**

**Relación entre el uso prolongado de benzodicepinas y el desarrollo  
de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de  
consulta externa en la UMF No.12**

**Tesis de Especialidad para obtener el grado de especialista en:**

Psiquiatría

**Presenta:**

Dr. Juan Alberto García Zúñiga  
Médico residente de Psiquiatría

**Investigador responsable ante el IMSS:**

Dra. Vianey Sánchez Salmerón  
Médico Especialista en Psiquiatra  
Médico Especialista en Psiquiatría del niño y del adolescente

**Investigadores asociados:**

Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez  
Médico Especialista en Psiquiatría.

Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll  
Médico cirujano y partero  
Maestro en investigación

Heroica Puebla de Zaragoza, Mayo 2023.



**Número de Registro Institucional R-2021-2104-070**

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **2104**,  
U MED FAMILIAR NUM 6

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 137**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 005 2017102**

FECHA **Lunes, 01 de noviembre de 2021**

**M.E. VIANEY SANCHEZ SALMERON**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre el uso prolongado de benzodiacepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2104-070

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Alfredo Hernández Simón**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2104

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA  
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20

PUEBLA, PUEBLA; ABRIL DEL 2023

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

**Dra. Vianey Sánchez Salmerón**  
**Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez**

DE LA TESIS TITULADA:

**Relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la U.M.F No.12**

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

**Dr. Juan Alberto García Zúñiga**

DE LA ESPECIALIDAD DE:

**Psiquiatría**

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON EL NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

**R-2021-2104-070**

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

**Dra. Vianey Sánchez Salmerón**  
Psiquiatra / Psiquiatra  
Cod. Prof. 5397156  
Mat. 98224846  
IMSS

**Dra. Vianey Sánchez Salmerón**  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

AUTORIZO SU IMPRESIÓN  
ASESORES:

**Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez**  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

**Dra. Jessica Juárez Ugalde**  
PSIQUIATRÍA

**Dr. Jessica Juárez Ugalde**  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
PSIQUIATRÍA

## **DEDICATORIA**

A mi familia por acompañarme en este largo camino, gracias por la confianza, por estar a mi lado y desear siempre lo mejor para mi vida, por todas y cada una de las palabras de aliento que me guiaron para cumplir este sueño.

A mis asesores Dra. Vianey Sánchez Salmerón por su valiosa guía y asesoramiento. A la Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez y al Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll por su disposición en la realización de mi tesis.

## Tabla de Contenido

Resumen .....	21
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes generales .....</b>	<b>3</b>
<b>Trastorno neurocognitivo menor .....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes específicos .....</b>	<b>7</b>
<b>Benzodiazepinas .....</b>	<b>7</b>
<b>Uso prolongado de benzodiazepinas y su efecto sobre la cognición .....</b>	<b>9</b>
Justificación .....	15
Planteamiento del problema .....	16
Objetivos .....	17
Objetivo general .....	17
Objetivos específicos .....	17
Hipótesis científica .....	18
Hipótesis nula .....	18
Material y métodos .....	19
Diseño y tipo de estudio según la taxonomía de Feinstein .....	19
Ubicación espacio – temporal .....	19
Criterios de inclusión .....	19
Criterios de exclusión .....	20
Criterios de eliminación .....	20
Instrumentos de medición .....	20
Muestreo .....	20
Universo de la muestra .....	20
Tamaño de la muestra .....	21
Procedimiento .....	22
Definición de variables y escalas de medición .....	24
Análisis estadístico .....	27
Recursos humanos .....	27
Recursos materiales .....	27
Financiamiento .....	28
Factibilidad .....	28
Aspectos éticos .....	29

<b>Resultados</b> .....	34
<b>Discusión</b> .....	53
<b>Conclusión</b> .....	55
<b>Cronograma de actividades</b> .....	56
<b>Bibliografía</b> .....	57
<b>ANEXOS</b> .....	60
<b>Anexo 1</b> .....	60
<b>INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN</b> .....	60
<b>Evaluación cognitiva de Montreal (MOCA) versión 8.1</b> .....	60
<b>Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)</b> .....	62
<b>Escala para el trastorno de ansiedad generalizada</b> .....	62
<b>Anexo 2</b> .....	64
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	64
<b>ANEXO 3</b> .....	66
<b>CARTA DE CONFIDENCIALIDAD</b> .....	66
<b>Anexo 4</b> .....	67
<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	67
<b>Anexo 5</b> .....	68
<b>CARTA DE NO INCOVENIENTE</b> .....	68

|

## Resumen

### “Relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12”

Autores <sup>1</sup>Dra. Vianey Sánchez Salmerón, <sup>2</sup>Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez, <sup>3</sup>Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll, <sup>4</sup>Dr Juan Alberto García Zúñiga. <sup>1</sup>Medico Psiquiatra adscrito a la UMF No.12, <sup>2</sup> Profesor Investigador en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, <sup>3</sup>Profesor Investigador en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, <sup>4</sup>Residente de Psiquiatría del Hospital General de Zona número 20.

**Antecedentes:** El uso de benzodiazepinas por cortos periodos de tiempo tienen efectos reversibles sobre algunas funciones cognitivas, sin embargo, los efectos a largo plazo aún continúan siendo tema de debate, debido a que los resultados de diversos estudios son bastante heterogéneos, algunos apuntan a un mayor riesgo para desarrollar trastorno neurocognitivo menor y demencia por el contrario otros estudios no han podido replicar estas observaciones.

**Objetivo:** Evaluar estadísticamente si existe relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo del trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, homodémico, prospectivo, unicéntrico. Se llevó a cabo en la UMF No. 12. Participaron hombres y mujeres mayores de 20 años que acudieron al servicio de consulta externa, con uso o no de benzodiazepinas y sin comorbilidades. El tipo de muestra del presente protocolo fue por conveniencia. Se recabaron datos sociodemográficos y la aplicación de los instrumentos Evaluación cognitiva de Montreal, Cuestionario de Salud del Paciente y la Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Los resultados se expresan con estadística descriptiva utilizando promedios, porcentajes y medianas, los promedios de las variables cuantitativas se analizaron con la Prueba U de Mann-Whitney, y para establecer la relación se usó Chi cuadrada.

**Resultados:** El uso prolongado de benzodiazepinas con un uso de 3 meses o más fue de 92.9% (78), esta misma proporción se observó tanto en el grupo de pacientes con TNM como en el grupo de pacientes sin TNM; no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el TNM ( $p=1.000$ ). Sin embargo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y el TNM ( $p<0.001$ ).

**Conclusión:** No se pudo demostrar relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el TNM en nuestra población de estudio. Sin embargo, si encontramos relación entre el uso de benzodiazepinas y el TNM independientemente del tiempo de uso, lo que amerita más investigaciones al respecto.

# MARCO TEÓRICO

## Antecedentes generales

### Trastorno neurocognitivo menor

El interés manifestado en los últimos años sobre el concepto del trastorno neurocognitivo menor (TNM), es debido a diferentes investigaciones que colocan al TNM como un estadio intermedio entre el envejecimiento fisiológico y el trastorno neurocognitivo mayor, previamente definido como demencia, lo que ha llevado a la necesidad de identificar las alteraciones cognitivas que se corresponden en cada caso.

Fue en 1980 cuando se introdujo el concepto deterioro cognitivo leve (DCL). En el año 2003 se publican los criterios internacionales para DCL, estos criterios estaban dirigidos a identificar a todos los individuos en los que existía un deterioro superior al fisiológico, pero no tan grave para considerarlo como demencia (1). Recientemente la asociación estadounidense de psiquiatría en su quinta versión propone el concepto de TNM que es análogo al DCL, el cual mantiene similitud entre criterios y considera la posibilidad de utilizar pruebas neuropsicológicas para realizar el diagnóstico.

La incidencia anual del TNM oscila entre 5 y 6 casos por cada 100 personas y una prevalencia entre el 14 y 18% en pacientes mayores a 70 años y el riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer en pacientes que presentan trastorno neurocognitivo menor es de 10–15 % cada año, mientras que Petersen calcula una prevalencia de 18.9 e incidencia de 47.9 por 1000 personas al año (2). Otros estudios reportan prevalencias de TNM entre el 3 y el 53%, incrementándose a partir de los 65 años y estabilización a los 85 años, en lo que respecta a los subtipos de TNM resulta el

tipo amnésico el más frecuente con una incidencia entre 21.5 y 73.3 por 1000 personas-año y prevalencia de 3 y 42% (3).

Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar TNM, el más importante es la edad, otros factores implicados son: sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, osteoartritis y la presencia del alelo de apolipoproteína E, que además confiere un mayor riesgo a los portadores de este gen de desarrollar demencia. Ciertos tipos de fármacos también han mostrado relación en el desarrollo del TNM como son los ansiolíticos, anticolinérgicos, opioides y antiepilépticos que, junto con la depresión, la deficiencia de vitamina E, la hipoglucemia, la apnea obstructiva del sueño y el hipotiroidismo suelen considerarse como causas reversibles de TNM con el tratamiento adecuado (4).

El diagnóstico de TNM se conforma de una queja subjetiva por parte del paciente o de algún observador externo y de una parte objetiva realizada por el médico, esto puede ser un problema para la detección temprana del TNM, por tal motivo en el año 2015 la Asociación Internacional de Gerontología y Geriátrica publicó un documento con la recomendación de realizar pruebas cognitivas tanto objetivas como subjetivas a personas de 70 años y más (5). Esto es un primer paso para la prevención y detección oportuna de TNM.

La Asociación Americana de Psiquiatría en su quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales versión 5 (DSM 5) estableció los siguientes criterios orientativos para el TNM (6).

A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.

2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándar por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.

B. Los déficits cognitivos son insuficientes para intervenir con la independencia (por ejemplo, Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, tareas complejas como el manejo de medicación o dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

El TNM se puede subclasificar en 4 subtipos dependiendo si existe afectación o no de la memoria y si esta se acompaña o no de alteración en uno o más de los 5 dominios cognitivos restantes (funcionamiento social, lenguaje, función visoespacial, atención compleja y funcionamiento ejecutivo) quedando de la siguiente manera: 1) TNM amnésico de dominio único; 2) TNM amnésico con afectación en múltiples dominios; 3) TNM no amnésico de dominio único, y 4) TNM no amnésico con afectación de dominios múltiples (2).

Diversos instrumentos han sido desarrollados y validados para realizar el diagnóstico de TNM destacando el test de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) el cual fue diseñado exclusivamente para este trastorno, presenta una sensibilidad del 87%, una especificidad de 90% con un punto de corte de  $< 26$  y Alpha de Cronbach=0.851 (7). Un metaanálisis publicado en 2018 comparó la precisión diagnóstica del TNM de diferentes test, los resultados fueron similares para las pruebas integrales como son el MoCA, The Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R) y el Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Así mismo dos instrumentos breves el Quick Mild Cognitive Impairment (Qmci) y el test de Alteración de la Memoria (M@T) mostraron una precisión comparable a la de las pruebas integrales y pueden ser realizados en el primer nivel de atención. Por último, el test Mini Mental que es el instrumento más usado para el cribado de demencia no se recomienda su uso para el TNM, ya que demostró tener la menor sensibilidad y especificidad de entre todos los test analizados (8).

Se han propuesto estudios de imagen como es la resonancia magnética o la tomografía computarizada para determinar causas potencialmente reversibles como son tumores cerebrales, malformaciones vasculares, hidrocefalia que pudieran ser la causa del deterioro en la cognición (4). La tomografía por emisión de positrones (TEP) es útil para determinar progresión del TNM a demencia, esta identifica disminución del metabolismo de la glucosa en áreas cerebrales frontotemporales lo que indicaría neurodegeneración y con esto un incremento en el riesgo de progresión del TNM. Los biomarcadores amiloides también son predictores de progresión del TNM, se propone que niveles bajos de estos amiloides en el líquido cefalorraquídeo indicarían la progresión de la

enfermedad. Sin embargo, el uso, tanto del TEP como de los biomarcadores, aún se encuentra limitada a los ensayos clínicos o en áreas de investigación (9).

Se han probado diferentes tratamientos farmacológicos para el TNM que no han demostrado reversibilidad o enlentecimiento en la progresión de los síntomas. Las modificaciones en el estilo de vida más la implementación del ejercicio diario, así como el fortalecimiento neurocognitivo a través de actividades que impliquen el uso de las funciones cognitivas como la lectura, los crucigramas, la búsqueda de palabras, etc., han demostrado un enlentecimiento en la progresión del TNM (1).

Para fines de este trabajo se utilizará el término deterioro cognitivo leve (DCL) o trastorno neurocognitivo menor (TNM) indistintamente.

## **Antecedentes específicos**

### **Benzodiazepinas**

Fue en 1955 cuando se descubrió la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, seguido por el diazepam en 1963 y otros compuestos similares, estos fármacos se popularizaron rápidamente entre el gremio médico para el tratamiento del insomnio, la ansiedad, los dolores crónicos y en la sedación previo a los procedimientos quirúrgicos. Para la década de los 90's incrementó la prescripción al grado de convertirse en los fármacos más consumidos a nivel mundial (10). Este fenómeno generó gran preocupación debido al incremento del abuso y la dependencia lo que ha obligado a crear leyes para regular su uso.

Las benzodiazepinas (BZD) son un grupo farmacológico ampliamente prescritos en la práctica médica por sus múltiples propiedades, lo que ha provocado un aumento en el

uso de estos fármacos. Se estima que hasta un 10 % de la población general de países desarrollados consumen benzodiazepinas (11) y entre 1 y 3% las habían consumido por un periodo mayor a doce meses. Datos de América Latina reportan que, entre pacientes hospitalizados o institucionalizados, la frecuencia de consumo de BZD varía en un amplio rango de porcentajes, desde 7,4% hasta 50,8% (12). México es uno de los países con mayor consumo de tranquilizantes y sedantes según el Reporte Mundial de Drogas 2013 de UNODC ocupando el 8° lugar a nivel mundial, así mismo la Encuesta Nacional de Consumo de drogas y Tabaco 2016 -2017 reportó su apartado “consumo para cualquier droga ilegal alguna vez en la vida a nivel nacional” las benzodiazepinas tuvieron un consumo del 14.5% en la población de 12 a 65 años (13). Sin embargo, no se encontraron datos de prevalencia e incidencia del consumo de benzodiazepinas con fines terapéuticos a nivel nacional.

La estructura de este grupo de fármacos está compuesta por un anillo de benceno (A) unido a un anillo de diazepina (B) y un anillo 5-arilo (C). Las modificaciones en la estructura de los anillos y las sustituciones le han otorgado las diferentes propiedades farmacológicas (14).

Estos fármacos optimizan la función del Ácido Gamma Amino Butírico (GABA) que es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), mediante la unión de la BZD a un sitio específico para benzodiazepinas en el receptor GABA A. Este receptor está conformado por cinco subunidades (se conocen 7 clases de subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , etc.) y de estas varias isoformas, lo más común es que el canal se encuentre formado por 2 subunidades  $\alpha$ , 2  $\beta$ , 1  $\gamma$ . Una vez unida la BZD a su sitio de unión y en presencia de GABA promueve un mayor impulso de apertura del

canal lo que permite el ingreso de  $\text{Cl}^-$  hacia el interior de la célula lo que da como resultado la hiperpolarización y la disminución de la descarga neuronal (14,15,16).

La acción farmacológica depende del tipo de subunidad  $\alpha$  que esté presente en el receptor GABA A, de tal manera que la subunidad  $\alpha_1$  regula las acciones anticonvulsivas, hipnóticas, sedantes y amnésicas, la subunidad  $\alpha_2$  se relaciona a las acciones ansiolíticas, la  $\alpha_3$  produce el efecto miorrelajante y la  $\alpha_5$  participa en la Inhibición del dolor (17).

Las benzodiazepinas se pueden clasificar según su vida media que estas posean así podemos encontrar de vida media corta esto es menor a 12 horas, algunos ejemplos son el midazolam y el triazolam, de vida media intermedia que va de 12 a 24 horas aquí podemos encontrar al alprazolam, bromazepam, temazepam y vida media prolongada mayor a 24 horas, el diazepam, trazolam, flurazepam forman parte de este grupo (18).

Claro está que estos fármacos no se encuentran exentos de producir efectos adversos, los reportes indican un aumento en el riesgo de caídas y fracturas, tolerancia y dependencia, incremento de la conducta agresiva, incremento en la mortalidad cuando son coadministradas con otros fármacos depresores e incremento en el riesgo de desarrollar demencia o deterioro cognitivo (19,20).

### **Uso prolongado de benzodiazepinas y su efecto sobre la cognición**

El mecanismo fisiopatológico por el cual las benzodiazepinas (BZD) al usarse por tiempos prolongados pueden producir alteración en la función cognitiva aún no está claro, pero se teoriza que puede ser mediado por el GABA y su acción sobre los receptores GABA-A los cuales tienen una distribución muy amplia en varias áreas del

sistema nervioso central, incluida la médula espinal, el cerebelo, las áreas límbicas y la corteza cerebral que son vitales para la función cognitiva (21). El efecto resultante de esta acción podría ser una regulación negativa de los receptores GABA o bien una disminución en la capacidad para utilizar redes neuronales alternativas debido a una disminución en los niveles de activación cerebral (22).

Aun con estas incógnitas los efectos adversos del uso de benzodiazepinas a corto plazo sobre la atención, la memoria y la velocidad psicomotora son ampliamente conocidas y descritas en la literatura (23). Por otra parte, los efectos a largo plazo, entendido como un uso igual o mayor a tres meses, aún siguen siendo tema de debate, ya que los resultados obtenidos en diferentes investigaciones han arrojado datos heterogéneos. Otro inconveniente es que actualmente no se define aún si el trastorno neurocognitivo menor es una entidad nosológica independiente o forma parte del continuo hacia la demencia y esto reduce la información disponible debido a que la mayoría de los estudios han volcado sus esfuerzos para tratar de demostrar una relación causal entre uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo de la demencia, restándole importancia al TNM.

Una muestra de esto es el estudio de Grossi et al., publicado en el 2019 el cual tenía por objetivo evaluar la incidencia de demencia a los 10 años de seguimiento asociado al uso de benzodiazepinas o anticolinérgicos, no logró demostrar una relación causal para el desarrollo de demencia con el uso prolongado de benzodiazepinas. Sin embargo, llama la atención que entre los pacientes que no desarrollaron demencia el 23.5% tuvieron un rendimiento cognitivo igual o menor al punto de corte establecido por los investigadores a los dos años de seguimiento, el 21.2 % indicó una disminución de la

memoria autopercebida y el 8.3% afirmo haber tomado benzodiazepinas alguna vez. (24). No se pueden sacar conclusiones para afirmar que las benzodiazepinas estuvieran relacionadas con la disminución del rendimiento cognitivo, pero si queda claro que se necesitan investigaciones enfocadas en el TNM y su posible relación con estos fármacos.

Gray et al tampoco pudieron demostrar una relación causal entre el uso alto de benzodiazepinas y un mayor riesgo de desarrollar demencia (IR 1,07, IC del 95% 0,83 a 1,37) o deterioro cognitivo, pero si un riesgo ligeramente mayor entre los individuos que tuvieron uso bajo de benzodiazepinas (IR 1,25, IC del 95% 1,03 a 1,51). Sin embargo, el grupo de investigadores admite que su población podría haber tenido niveles más bajos en el uso de BZD en comparación con otros estudios (25).

Un estudio realizado en Corea del sur con una población superior al millón de participantes, el cual tuvo como objetivo de establecer la relación entre uso de BZD y el desarrollo de demencia. Se formaron tres grupos usuarios de BZD, no usuarios, y usuarios de antidepresivos como grupo comparador activo. Los resultados demostraron un incremento en el riesgo a los 5 años de exposición de un 23 % en los usuarios de benzodiazepinas en comparación de los no usuarios sin embargo cuando se comparó contra el grupo de antidepresivos no se encontró asociación, lo que sugiere que no existe relación entre el uso de BZD y demencia (22).

Por el contrario, otros estudios aportan evidencias de la existencia de una relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el deterioro en la función cognitiva. Paterniti en el 2002 concluyó que el uso prolongado de BZD aceleraba el deterioro cognitivo y un

mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo con el uso prolongado de benzodiazepinas ( $p=0.02$ ) en comparación con usuarios episódicos o recurrentes (21).

Un metaanálisis realizado en el año 2017 sobre los efectos de las benzodiazepinas en la función cognitiva demostró que para los individuos con uso prolongado de BZD y con consumo actual hubo efectos negativos estadísticamente significativos en los dominios de memoria, velocidad de procesamiento, atención, construcción visual y lenguaje expresivo, además estos efectos persistieron en los individuos que habían abandonado el uso de estos fármacos ya fuera recientemente o en aquellos con un periodo de abstinencia de 42 meses (26). Contrario a la afirmación de Crowe un reporte de caso reportó reversibilidad de las alteraciones cognitivas al suspender el uso de BZD. El sujeto de estudio presentó un patrón de uso prolongado y dosis altas de ingesta, se logró la deshabitación de consumo y se dio seguimiento por 13 meses en los cuales se realizaron pruebas cognitivas observando mejoría significativa de procesos atencionales, ejecutivos y en la memoria lógico-verbal, mejoría que fue percibida por el sujeto y sus familiares (27).

En otra revisión se analizaron 18 publicaciones relacionadas con uso prolongado de benzodiazepinas. Solo 9 estudios demostraron algún grado de relación, 3 ensayos clínicos prospectivos demostraron un efecto negativo sobre la cognición en los pacientes que usaban BZD en comparación con los no consumidores, 5 estudios de casos y controles encontraron diferencias significativas y un metaanálisis que indicó un aumento en el riesgo de desarrollar demencia entre los usuarios de BZD. Las correlaciones más firmes que se encontraron en este estudio fueron con el uso de benzodiazepinas de acción prolongada, así como una mayor duración en su uso (21).

Las características farmacocinéticas de las BZD también se han postulado como un factor que puede influir en la función cognitiva en particular la vida media de estos fármacos. Un estudio transversal realizado en la población canadiense con una muestra de 1754 participantes evaluó el rendimiento cognitivo y su relación con los diferentes tipos de BZD agrupándolas según su vida media. El grupo de vida media intermedia se asoció a un menor rendimiento en la prueba de comprensión y en la escala de inteligencia de Wechsler, mientras que para el grupo de vida media prolongada el rendimiento fue menor en las pruebas de evaluación de la memoria, aprendizaje verbal y comprensión del lenguaje (28). Por lo tanto, el deterioro cognitivo relacionado con el uso de benzodiazepinas no depende únicamente del tiempo de consumo sino también del tipo de benzodiazepina, por lo que la elección adecuada del fármaco y su uso racional cobra una relevancia mayor.

Otra variable relacionada al uso prolongado de benzodiazepinas y el deterioro de las funciones cognitivas es la dosificación. Un estudio de casos y controles realizado en Italia por Federico et al. analizó los efectos de la ingesta de dosis altas de benzodiazepinas sobre las funciones cognitivas en pacientes con dependencia de al menos 6 meses, los resultados fueron significativamente peores en todas las medidas neuropsicológicas de los casos en comparación con los controles (29).

Un estudio comparó el rendimiento de conducción en individuos con uso de ansiolíticos e hipnóticos benzodiazepínicos por al menos 6 meses contra un grupo de controles evaluó una serie de tareas neurocognitivas (atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, capacidad de orientación visual, capacidad de reacción y flexibilidad mental) mediante la aplicación de diferentes instrumentos. Los resultados de esta

investigación mostraron un rendimiento significativamente inferior en los individuos que usan benzodiazepinas con fines hipnóticos en comparación con los controles y resultados no concluyentes en su uso como ansiolítico. Esto refuerza la teoría que uso prolongado de benzodiazepinas puede estar relacionado con efectos neuropsicológicos deletéreos (30).

Existe poca información sobre los efectos de las benzodiazepinas y su impacto en la función cognitiva en poblaciones jóvenes. Un estudio de cohorte con seguimiento de 10 años el cual evaluó el impacto del uso de benzodiazepinas sobre el funcionamiento cognitivo en adultos jóvenes, el resultado indicó que el uso prolongado de benzodiazepinas tuvo un impacto negativo en la memoria de largo plazo, aunque esto únicamente se observó en las mujeres ( $\beta = -2,13 \pm 0,67$ ,  $p < 0.01$ ). Así mismo informaron que el 7.5% de su población era consumidora a largo plazo de benzodiazepinas y el 3.9% considerados como consumidores ocasionales (31). El efecto a corto plazo de las benzodiazepinas sobre la cognición es bien conocido y no resulta exclusivo de las poblaciones envejecidas como lo informa Matsunaga y cols. los cuales observaron la persistencia de alteraciones cognitivas en un grupo de jóvenes (edad media de  $23,4 \pm 3,2$  años) hasta 12 horas tras la administración de benzodiazepinas (32). Con base en estos resultados resulta imperativo el uso racional de estos fármacos.

## Justificación

Diversos estudios respaldan la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de desarrollar trastorno neurocognitivo menor y/o trastorno neurocognitivo mayor, aunque no ha quedado claro en qué grado el uso prolongado produce este deterioro. Estos datos necesitan ser objeto de estudio, ya que se estima que el trastorno neurocognitivo menor tiene una incidencia de 6 casos por cada 100 personas y un riesgo anual del 15% para desarrollar enfermedad de Alzheimer aunado a esto el desarrollo de demencia suponen un alto costo para las instituciones, así como un desgaste para los familiares de estos pacientes.

El uso crónico de benzodiazepinas, esto es un periodo superior a tres meses, se asocia a un mayor riesgo de caídas, accidentes, deterioro cognitivo, demencia, así como abuso y dependencia de estos medicamentos afectando principalmente a los adultos mayores, siendo este grupo etario el mayor consumidor, claro que esta situación genera preocupación pues se estima que para el año 2050 el 21.5% de la población serán mayores de 60 años.

Por lo tanto, los resultados de estudio serán útiles para mejorar la atención médica ya que de encontrarse relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el deterioro cognitivo se podrá incentivar a los profesionales de la salud a prescribir de manera racional y por tiempo adecuado este grupo de fármacos, en consecuencia, prevenir el desarrollo de deterioro cognitivo. Así mismo una vez identificados los pacientes con uso prolongado de benzodiazepinas se podrán derivar al servicio de psiquiatría para elaborar una estrategia de deshabitación contribuyendo así en la preservación de la salud de los pacientes.

## Planteamiento del problema

Las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas han provocado un aumento en su prescripción, se estima que a nivel mundial se encuentra entre un 2 a 8% de la población. Se estima que en América Latina reportó frecuencias de uso en la población general del 9% hasta el 45%, frecuencias elevadas también son informadas en el servicio de atención primaria con una frecuencia del 25% hasta el 61.4%. Reportes de una encuesta realizada en Uruguay en pacientes internados reportó que el 57% de los mismos habían consumido alguna vez benzodiazepinas y la mayoría había usado estos fármacos por periodos prolongados, así como las prescripciones de estos fármacos habían sido realizadas por médicos generales. En México no se encuentran registros exactos sobre la prevalencia de uso en la población general y existen pocos artículos sobre la prevalencia de uso en adultos mayores. Información obtenida de la UMF No. 12 reportó que durante el mes de septiembre del 2021 se expidieron 872 recetas por benzodiazepinas de cualquier tipo para un total de 965 unidades entregadas, esto significa que aproximadamente el 9% de la población atendida durante ese mes se le prescribió una benzodiazepina como tratamiento, estos datos son similares a los reportados en la bibliografía internacional.

Este aumento en la prescripción y el seguimiento inadecuado por parte de los prestadores del servicio de salud provocan un incremento en los potenciales efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo, como lo son: riesgo de caídas, accidentes, abuso, dependencia y afectación de las funciones cognitivas superiores.

Los efectos de las benzodiazepinas sobre la memoria cuando estos son utilizados a corto plazo son conocidos y descritos en diversas bibliografías, sin embargo, los efectos a largo plazo sobre las funciones cognitivas son aún motivo de debate debido a los resultados contradictorios obtenidos en diferentes estudios.

Muchas de estas investigaciones se han enfocado en identificar la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el trastorno neurocognitivo mayor, relegando el impacto que estos fármacos pudieran tener sobre el trastorno neurocognitivo menor y la importancia que éste tiene al ser considerado actualmente como un probable estadio entre deterioro cognitivo del envejecimiento fisiológico y la demencia.

A partir de toda esta información surge nuestra pregunta de investigación:

**¿Existe alguna relación entre el trastorno neurocognitivo menor y el uso prolongado de benzodiazepinas, en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No. 12?**

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar si existe relación entre el trastorno neurocognitivo menor y el uso prolongado de benzodiazepinas en los pacientes de la consulta externa en la UMF No.12.

### **Objetivos específicos**

1. Conocer frecuencia y porcentaje de pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No12 con uso prolongado de benzodiazepinas con trastorno neurocognitivo menor.

2. Aplicar la evaluación cognitiva de Montreal, el cuestionario de salud del paciente y la escala para el trastorno de ansiedad generalizada a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
3. Describir las características sociodemográficas de pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No 12 con uso prolongado de benzodiazepinas, con y sin trastorno neurocognitivo menor.
4. Identificar la función cognitiva más afectada en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No 12 con uso prolongado de benzodiazepinas con deterioro cognitivo.
5. Analizar la relación entre las variables en los pacientes del servicio de CE en la UMF 12 con uso prolongado de benzodiazepinas y el deterioro cognitivo.

### **Hipótesis científica**

El uso prolongado de benzodiazepinas está relacionado con el trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12.

### **Hipótesis nula**

No existe relación entre el trastorno neurocognitivo menor y el uso prolongado de benzodiazepinas en pacientes de consulta externa en la UMF No 12.

## **Material y métodos**

### **Diseño y tipo de estudio según la taxonomía de Feinstein**

Estudio por el objetivo: Comparativo

Estudio por el tipo de agente: de maniobras

Estudio por la asignación o intervención del agente o maniobra: Observacional

Estudio por la temporalidad: transversal

Estudio por la recolección de datos: prospectivo

Estudio por la conformación: Homodémico

Estudio por los centros Unicéntrico

### **Ubicación espacio – temporal**

UMF No.12. El estudio se realizó en los primeros 6 meses posteriores a su aprobación.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes derechohabientes del IMSS que acudan a consulta externa en la UMF No. 12.
2. Pacientes que se encuentren en tratamiento con benzodiazepinas.
3. Edad mayor de 20 años.
4. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

## **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con patologías de base como: accidente cerebro vascular, enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, encefalitis, epilepsia, hidrocefalia, infarto cerebral, parálisis cerebral, trauma cráneo-encefálico.
2. Pacientes que presentan enfermedad metabólica o crónica (obesidad, diabetes mellitus e hipertensión).
3. Pacientes que presenten consumo habitual de drogas ilícitas.

## **Criterios de eliminación**

1. Pacientes que no contesten los instrumentos de medición de forma completa y/o adecuada

## **Instrumentos de medición**

Se utilizaron tres instrumentos de evaluación, toda la información acerca de los mismos se pone a disposición en el apartado de anexos.

- A) Test de Evaluación Cognitiva Montreal
- B) Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)
- C) Escala para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD7)

## **Muestreo**

### **Universo de la muestra**

Muestra por conveniencia: pacientes de ambos sexos derechohabientes del IMSS, con edad mayor de 20 años que acudan al servicio de consulta externa en la UMF No.12 en los primeros 6 meses posteriores a su aprobación.

## Tamaño de la muestra

El tamaño se calcula para una población infinita con la siguiente formula

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2}$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra

Z= Intervalo de confianza al cuadrado

e= Error de estimación máximo aceptado

p= Probabilidad de que ocurra el evento

q= (1-p) Probabilidad de que no ocurra el evento

Con un intervalo de confianza del 95% que equivale a 1.96 al cuadrado, un margen de error del 3%, la probabilidad de que ocurra el evento se toma a partir de los reportes de prevalencia del uso de benzodiazepinas a nivel internacional al no contar con datos nacionales, en este caso será del 10% por lo que la probabilidad seria de 0.1, y la probabilidad de que no ocurra el evento será del 0.9 quedando la fórmula de la siguiente manera:

$$n = \frac{1.96_{\alpha}^2 * 0.1 * 0.9}{0.03^2}$$

Entonces

$$n = \frac{3.8416 * 0.1 * 0.9}{0.09}$$

Dando como resultado

$$n = 384$$

Por lo tanto, el tamaño de la muestra será de 180 pacientes.

## Procedimiento

El presente protocolo de estudio se sometió a la evaluación por parte de los Comités Locales de Ética e Investigación. Una vez autorizado, se realizó, durante los siguientes 6 meses, la siguiente estrategia de trabajo:

1. Durante el primer cuatrimestre del 2022 se seleccionó la muestra por conveniencia entre la población que acudió al servicio de consulta externa de la UMF No. 12 (que cumplieron con los criterios de inclusión).
2. Se les invitó a participar en nuestro protocolo de estudio, previa explicación clara y detallada.
3. Los pacientes que decidieron participar se les proporcionó en primera instancia la carta de consentimiento informado la cual leyeron y firmaron.
4. Se llenó la hoja de recolección de datos, y se procedió a dar una explicación verbal, así como la resolución de dudas previo al llenado de los instrumentos.
5. A cada participante se le aplicó la evaluación cognitiva de Montreal, el cuestionario de salud del paciente y la escala para el trastorno de ansiedad

generalizada, en todo momento durante la aplicación de los instrumentos de evaluación se encontró un miembro del equipo investigador para resolver dudas respecto al llenado de los mismos.

6. Una vez concluida la fase de recolección y durante el segundo cuatrimestre del 2022 se realizó el análisis de los datos mediante el programa estadístico SPSS Statistics.

## Definición de variables y escalas de medición

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escalas de medición	Valor o Medida
<b>Sexo</b>	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Referido por el usuario	Cualitativa	Nominal dicotómica	1 Hombre 2 Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años que tenga el individuo al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	1 Años
<b>Estado civil</b>	La situación personal del individuo, de si se encuentra solo o en pareja y, dentro de esta última situación, si lo está de iure o de facto.	Situación personal que refiera el individuo al momento del estudio	Cualitativa	Nominal politómica	1 Soltero(a) 2 Casado(a) 3 Divorciado(a) 4 Viudo(a)
<b>Escolaridad</b>	Período de tiempo que un niño o un joven asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria.	Grado máximo de estudios que refiera el individuo al momento del estudio	Cualitativa	Nominal politómica	1 Primaria 2 Secundaria 3 Preparatoria 4 Licenciatura 5 Posgrado
<b>Ocupación</b>	Actividad que produce remuneración económica para subsistir	Trabajo en el que se desempeña un paciente para conseguir	Cualitativa	Nominal politómica	1 Estudiante 2 Trabajador 3 Ama de casa 4 Jubilado / pensionado

		ingresos económicos			5 Desempleado
Uso de benzodiazepinas	Uso de fármaco en algún momento de su vida	Uso del fármaco al momento del estudio	Cualitativa	Nominal dicotómica	1 Usuario 2 No usuario
Tiempo de exposición a benzodiazepinas	Cantidad de días, meses o años en los cuales una persona puede hacer uso del fármaco	Periodo de tiempo uso que refiera el individuo al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	1 < 3 meses 2 ≥3 meses
Tipo de benzodiazepina usada	Benzodiazepina que por sus propiedades farmacológicas puedan clasificarse en vida media corta, vida media intermedia y vida media larga.	Nombre o nombres de benzodiazepinas que el sujeto refiera consumir al momento del estudio	Cualitativa	Nominal politómica	1 Alprazolam 2 Clonazepam 3 Diazepam 4 Lorazepam 5 Bromazepam 6 Otro
Consumo de alcohol	Acto de ingerir bebidas destiladas o fermentadas	Tiempo que el individuo refiera consumir de alcohol habitualmente al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	1 Nunca 2 Una o menos veces al mes 3 De 2 a 4 veces al mes 4 De 2 a 3 más veces a la semana 5 4 o más veces a la semana
Tabaquismo	Adicción al consumo del tabaco en sus diversas presentaciones.	Consumo de cigarrillos referido por el individuo al momento del estudio	Cualitativa	Nominal dicotómica	1 Fuma 2 No fuma
Numero de cigarrillos a la semana	Cantidad de cigarrillo que el individuo refiera consumir durante 7 días	Cantidad de cigarrillo que el individuo refiera consumir durante 7 días	Cuantitativa	Discreta	Numero de cigarrillos

<b>Depresión</b>	Trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por presentar ánimo deprimido, anhedonia, alteraciones vegetativas, sentimientos de minusvalía o culpa, pensamientos de muerte e ideas suicida	Definida por la puntuación de la prueba HPQ9	Cuantitativa	Ordinal	0 sin depresión 1-4 depresión mínima 5-9 depresión lev 10-14 depresión moderada 15-19 depresión moderadamente grave 20-27 depresión grave
<b>Ansiedad</b>	Trastorno mental que se caracteriza por ansiedad, preocupación excesiva, inquietud, dificultad para concentrarse, fatiga y alteraciones vegetativas	Definida por la puntuación de la prueba GAD	Cuantitativa	Ordinal	0-4 No ansiedad 5-9 síntomas de ansiedad leves 10-14 síntomas de ansiedad moderados 15-21 síntomas de ansiedad severos
<b>Alteración cognitiva</b>	Disfunción en los dominios cognitivos como son memoria, funciones ejecutivas, atención, capacidad visoespacial y lenguaje	Definida por la puntuación de MOCA	Cualitativa	Nominal	1 Normal $\geq 26$ 2 TNM $<26$

## **Análisis estadístico**

El análisis se realizó mediante el programa SPSS Statics V25. Se aplicó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas se expresan en porcentajes.

Las comparaciones de los promedios de las variables cuantitativas se analizaron con la prueba U de Mann – Whitney.

Para determinar la relación existente entre nuestra variable dependiente e independiente se utilizará Chi cuadrada al ser variables nominales

## **Recursos humanos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos humanos**

Investigador responsable Dra. Vianey Sánchez Salmerón Psiquiatra y Paido Psiquiatra adscrita a la UMFNo.12.

Asesor metodológico Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez Psiquiatra y Docente de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Asesor metodológico Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll Docente de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Médico residente de 1er año de la especialidad de psiquiatría Juan Alberto García Zúñiga responsable de la recolección y análisis de datos.

### **Recursos materiales**

1. Instalaciones de la UMF No. 12
2. Evaluación cognitiva de Montreal

3. Cuestionario de Salud del Paciente
4. Escala para el trastorno de ansiedad generalizada
5. Insumos de papelería necesarios
6. Consentimiento informado
7. Hojas de recopilación de datos
8. Equipo de cómputo.
9. Software SPSS Statistic.v. 25

## **Financiamiento**

Este estudio fue financiado en su totalidad por el investigador. Las instalaciones e inmuebles donde se llevó acabo el estudio son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **Factibilidad**

La presente investigación fue factible dado que se obtuvo información actualizada sobre la relación entre benzodicepinas y el riesgo de desarrollar trastorno neurocognitivo menor, así como datos estadísticos y patrones de consumo de los fármacos benzodicepinicos, lo que servirá como preámbulo a nuevas investigaciones, realizar seguimiento de la población muestra, referencia oportuna al servicio correspondiente si así fuera requerido, promover el uso racional de estos fármacos lo que se vería reflejado en un ahorro económico para la institución. Además, las cuestiones técnico-administrativas y económicas serán financiadas por los investigadores y los recursos que puedan ser proporcionados por la unidad donde se pretende implementar este trabajo.

## **Aspectos éticos**

La bioética es el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, examinada a la luz de los valores y de los principios morales. El presente estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial; estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, África, octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. Asimismo, se apega a las normas éticas propuestas en el reglamento de la

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título Primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13º (en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16, donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

**REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD:** De acuerdo a este Reglamento, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. En el Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. El presente protocolo de estudio se considera que es una investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. En el Artículo 18: El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del

sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

**DECLARACIÓN DE HELSINKI:** Con base en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para la investigación en salud en seres humanos con última revisión en Escocia, octubre 2000. En su Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

**CÓDIGO DE NÜREMBERG:** El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

**INFORME DE BELMONT:** Es importante distinguir entre investigación biomédica y del comportamiento, por una parte y, por la otra, la práctica de una terapia aceptada; ella para saber qué actividades deben sufrir revisión para protección de los sujetos humanos de investigación. La distinción entre investigación y práctica se desdibuja en parte porque a menudo ambas se dan juntas (como en la investigación diseñada para evaluar una terapia) y también, porque con frecuencia se llama "experimental" a un alejamiento notable de la práctica estándar, sin haber definido cuidadosamente los términos "experimental" e "investigación".

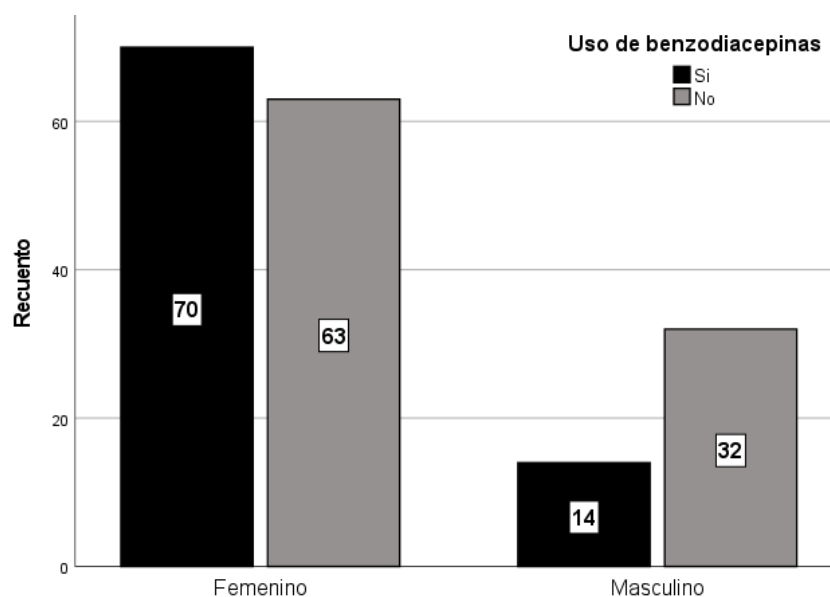
Finalmente, en esta investigación todos los individuos serán tratados como personas autónomas, se les detallarán las características del estudio informándoles que ha sido registrado y aprobado ante el CLIS y que su decisión de participar será libre y voluntaria, señalando que pueden retirarse del estudio en el momento que lo deseen, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su

integridad; en caso de aceptar participar en este estudio, se manejarán sus datos con estricta confidencialidad, exponiéndoles que su participación permitirá la obtención de nuevo conocimiento en beneficio de ellos mismos y de otros pacientes y que, en el transcurso del estudio, podrán solicitar información actualizada sobre el mismo. Cumpliendo así con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y Códigos y Normas Nacionales e Internacionales vigentes para las buenas prácticas de la investigación clínica.

## Resultados

Se analizó la información de 179 pacientes de los cuales el 74.3% (133) eran de sexo femenino mientras que el 25.7% (46) eran de sexo masculino. La edad mínima fue de 19 años, la edad máxima fue de 84 años, con una media de 49.8 años y una desviación estándar de 14.2 años; el grupo de edad más frecuente fue el de adultos maduros con el 42.2% (70) de los casos, seguido del grupo de adultos mayores con el 31.3% (52) y del grupo de adultos jóvenes con el 26.5% (44) de los casos. El estado civil más frecuente fue casado con el 67.0% (120) seguido de soltero con el 20.1% (36). La ocupación más frecuente fue trabajador con el 50.3% (90) seguido de ama de casa con el 31.8% (57). El grado máximo de estudios más frecuente fue secundaria con el 30.5% (54) de los casos seguido por preparatoria con el 28.8% (51) (Tabla 1).

El 46.9% (84) de los pacientes reportaron usar benzodiazepinas mientras que el 53.1% (95) reportó no usarlas. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas del uso de benzodiazepinas con el sexo ( $p=0.009$ ) (Figura 1) y la edad ( $p=0.024$ ) (Figura 2), sin embargo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas del uso de benzodiazepinas con el estado civil ( $p=0.272$ ), la ocupación ( $p=0.808$ ), ni el grado máximo de estudios ( $p=0.234$ ) (Tabla 1).



**Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo y uso de benzodiazepinas.**

**Tabla 1. Características sociodemográficas por uso de benzodiazepinas.**

		Si		No		Total		$p^a$
		n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Femenino	70	83.3	63	66.3	133	74.3	0.009
	Masculino	14	16.7	32	33.7	46	25.7	
<b>Grupos de edad*†</b>	Adulto joven (18-39)	14	17.7	30	34.5	44	26.5	0.024
	Adulto maduro (40-59)	34	43.0	36	41.4	70	42.2	
	Adulto mayor (60+)	31	39.2	21	24.1	52	31.3	
<b>Estado civil</b>	Soltero	17	20.2	19	20.0	36	20.1	0.272
	Casado	56	66.7	64	67.4	120	67.0	
	Divorciado	2	2.4	7	7.4	9	5.0	
	Viudo	9	10.7	5	5.3	14	7.8	
<b>Ocupación</b>	Estudiante	3	3.6	5	5.3	8	4.5	0.808
	Trabajador	41	48.8	49	51.6	90	50.3	

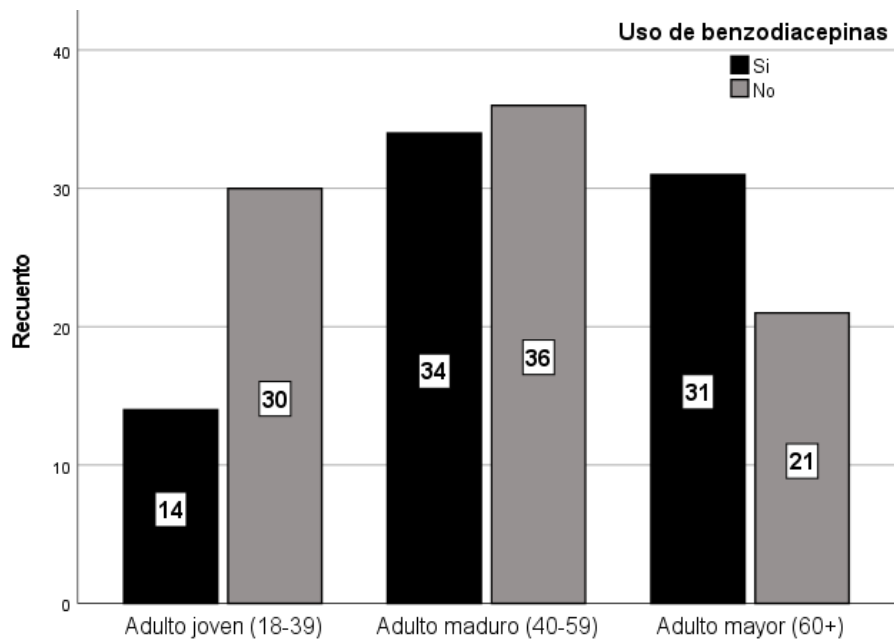
	Ama de casa	28	33.3	29	30.5	57	31.8	
	Jubilado/pensionado	12	14.3	11	11.6	23	12.8	
	Desempleado	0	0.0	1	1.1	1	0.6	
<b>Grado máximo de estudios<sup>†</sup></b>	Primaria	13	15.5	13	14.0	26	14.7	0.234
	Secundaria	26	31.0	28	30.1	54	30.5	
	Preparatoria	18	21.4	33	35.5	51	28.8	
	Licenciatura	25	29.8	17	18.3	42	23.7	
	Posgrado	2	2.4	2	2.2	4	2.3	
	<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>46.9</b>	<b>95</b>	<b>53.1</b>	<b>179</b>	<b>100.0</b>	

*n*: conteo, %: porcentaje.

\* Mínimo=19, máximo=84, media=49.8, desviación estándar=14.2

a. Prueba  $\chi^2$  de independencia.

† Valores faltantes.



**Figura 2. Distribución de los pacientes por edad y uso de benzodiazepinas.**

**Tabla 2. Características sociodemográficas por Trastorno Neurocognitivo Menor<sup>†</sup> (TNM).**

		TNM		No TNM		Total		<i>p</i> <sup>a</sup>
		n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Femenino	91	81.3	41	62.1	132	74.2	0.005
	Masculino	21	18.8	25	37.9	46	25.8	
<b>Grupos de edad<sup>*†</sup></b>	Adulto joven (18-39)	18	17.3	26	42.6	44	26.7	<0.001
	Adulto maduro (40-59)	41	39.4	29	47.5	70	42.4	
	Adulto mayor (60+)	45	43.3	6	9.8	51	30.9	
<b>Estado civil</b>	Soltero	21	18.8	15	22.7	36	20.2	0.571
	Casado	75	67.0	44	66.7	119	66.9	
	Divorciado	5	4.5	4	6.1	9	5.1	
	Viudo	11	9.8	3	4.5	14	7.9	
<b>Ocupación</b>	Estudiante	3	2.7	5	7.6	8	4.5	<0.001
	Trabajador	43	38.4	47	71.2	90	50.6	
	Ama de casa	45	40.2	12	18.2	57	32.0	
	Jubilado/pensionado	20	17.9	2	3.0	22	12.4	
	Desempleado	1	0.9	0	0.0	1	0.6	
<b>Grado máximo de estudios<sup>†</sup></b>	Primaria	22	19.8	4	6.2	26	14.8	0.008
	Secundaria	39	35.1	15	23.1	54	30.7	
	Preparatoria	25	22.5	25	38.5	50	28.4	
	Licenciatura	24	21.6	18	27.7	42	23.9	
	Posgrado	1	0.9	3	4.6	4	2.3	
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>62.6</b>	<b>66</b>	<b>36.9</b>	<b>179</b>	<b>100</b>	

---

*n: conteo, %: porcentaje.*

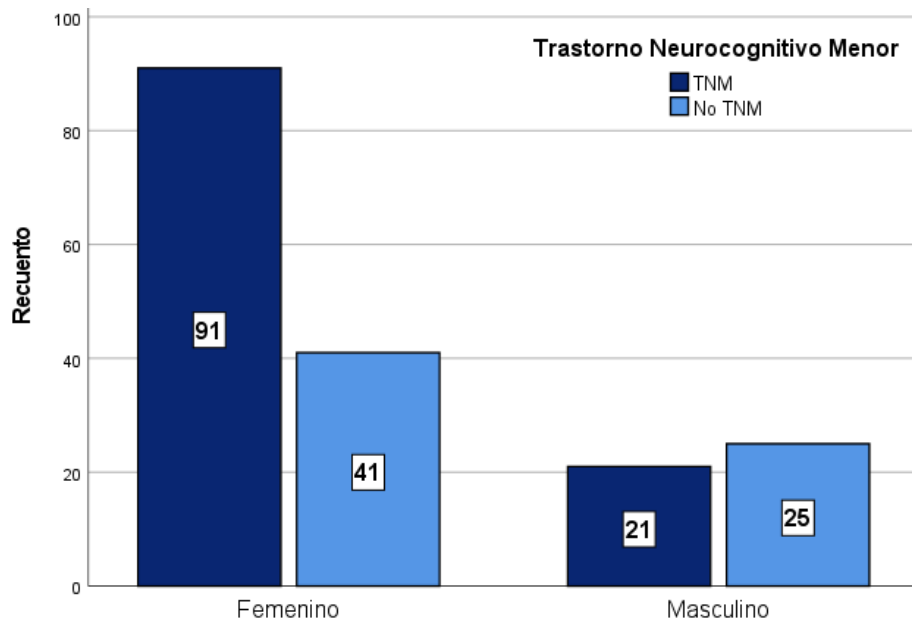
*\* Mínimo=19, máximo=84, media=49.8, desviación estándar=14.2*

*a. Prueba  $\chi^2$  de independencia.*

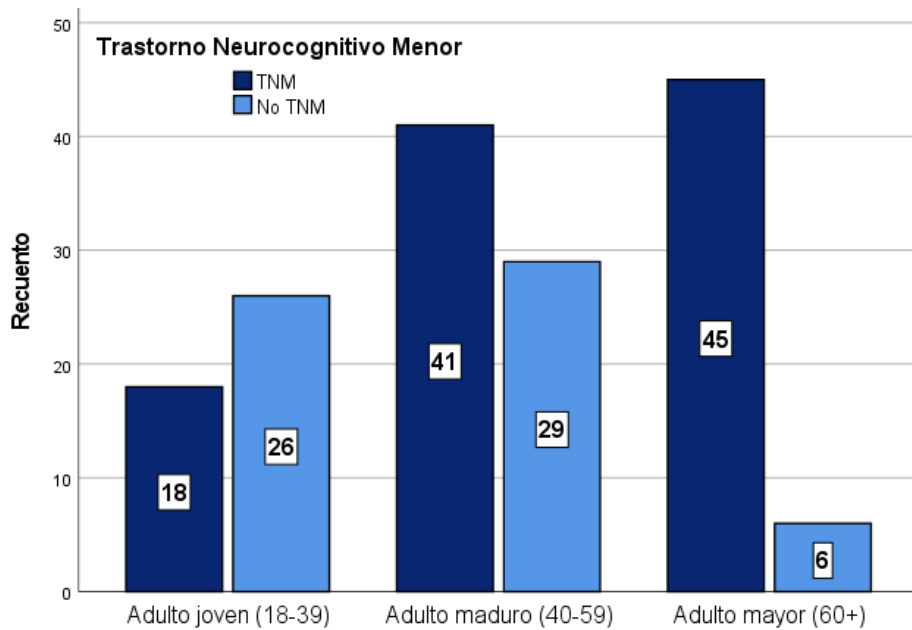
*† Valores faltantes.*

El Trastorno Neurocognitivo Menor (TNM) se presentó en el 62.6% (112) de los pacientes mientras que el 36.9% (66) restante no se presentó esta condición. En el grupo con TNM se observó una mayor frecuencia de pacientes de sexo femenino con el 81.3% (91) en comparación con el grupo de pacientes sin TNM en el que el porcentaje de pacientes femeninos fue de 62.1% (41); se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y el sexo ( $p=0.005$ ) (Tabla 2, Figura 3).

Además, en el grupo con TNM se observó una mayor frecuencia de adultos mayores con el 43.3% (45) en comparación con el grupo de pacientes sin TNM en el que la mayor frecuencia fue de adultos maduros con el 47.5% (29); se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y la edad ( $p<0.001$ ) (Tabla 2, Figura 4). En el caso del estado civil, en ambos grupos se observó una mayor frecuencia de pacientes casados con 67.0% (75) en el grupo con TNM y con 66.7% (44) en el grupo sin TNM, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y el estado civil ( $p=0.571$ ) (Tabla 2).

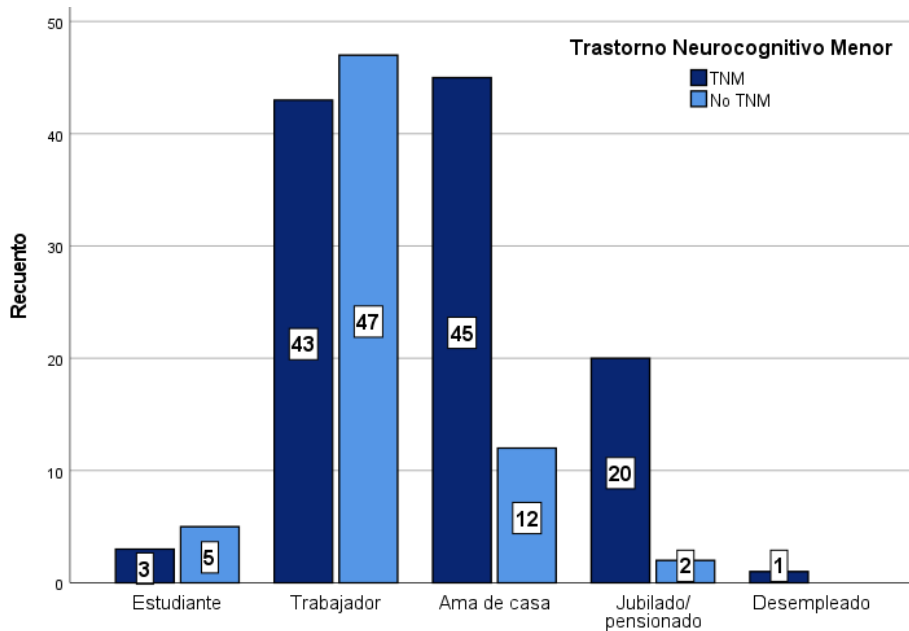


**Figura 3. Distribución de pacientes por sexo y TNM.**

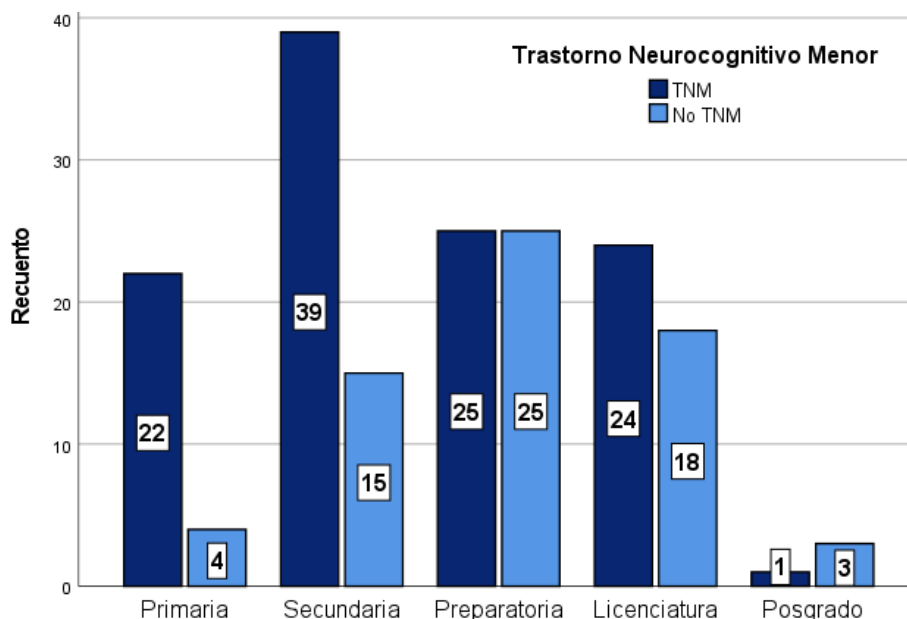


**Figura 4. Distribución de pacientes por edad y TNM.**

En el grupo con TNM se observó una mayor frecuencia de amas de casa con el 40.2% (45) y de pacientes cuyo grado máximo de estudio fue secundaria con el 35.1% (39) en comparación con el grupo de pacientes sin TNM en el que la mayor frecuencia en la ocupación fue trabajadores con el 71.2% (47) y en el grado máximo de estudios fue preparatoria con el 38.5% (25); se encontró una asociación estadísticamente significativa del TNM con la ocupación ( $p<0.001$ ) (Figura 5) y con el grado máximo de estudios ( $p=0.008$ ) (Figura 6) (Tabla 2).



**Figura 5. Distribución de pacientes por ocupación y TNM.**



**Figura 6. Distribución de pacientes por grado máximo de estudios y TNM.**

En cuanto al tabaquismo, este se presentó en el 12.8% (23) de los pacientes mientras que el 87.2% (156) reportó no fumar. Dentro del grupo de pacientes fumadores, el 59.1% (13) reportó fumar 7 cigarrillos o menos a la semana mientras que el 40.9% (9) restante reportaron fumar más de 7 cigarrillos a la semana; se observó que el porcentaje de fumadores en el grupo que usaba benzodiazepinas fue de 19.0% (16) siendo mayor que el porcentaje de fumadores el grupo que no usaba benzodiazepinas el cual fue de 7.4% (7) (Figura 7); aunque se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y el tabaquismo ( $p=0.020$ ), no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y el número de cigarrillos a la semana ( $p=0.421$ ) (Tabla 3).

Respecto al consumo de alcohol, este se presentó en el 17.9% (32) de los pacientes mientras que el 82.1% (147) reportó no consumir alcohol. Dentro del grupo de pacientes que consumían alcohol, el 64.7% (22) reportó consumir alcohol 1 vez o menos al mes

mientras que el 32.4% (11) reportaron consumir alcohol de 2 a 4 veces al mes; no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y el consumo de alcohol ( $p=0.238$ ), ni entre el uso de benzodiazepinas y la frecuencia de consumo de alcohol ( $p=0.326$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3. Tabaquismo y consumo de alcohol por uso de benzodiazepinas.**

		Si		No		Total		$p^a$
		n	%	n	%	n	%	
<b>Tabaquismo</b>	Si	16	19.0	7	7.4	23	12.8	0.020
	No	68	81.0	88	92.6	156	87.2	
<b>Número de cigarrillos a la semana<sup>*†</sup></b>	7 o menos	8	53.3	5	71.4	13	59.1	0.421
	Más de 7	7	46.7	2	28.6	9	40.9	
<b>Consumo de alcohol</b>	Si	12	14.3	20	21.1	32	17.9	0.238
	No	72	85.7	75	78.9	147	82.1	
<b>Frecuencia de consumo de alcohol<sup>†</sup></b>	0-1 al mes	9	69.2	13	61.9	22	64.7	0.326
	2-4 al mes	3	23.1	8	38.1	11	32.4	
	2-3 a la semana	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	4 o más a la semana	1	7.7	0	0.0	1	2.9	
	<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>46.9</b>	<b>95</b>	<b>53.1</b>	<b>179</b>	<b>100.0</b>	

*n*: conteo, %: porcentaje.

\* Mínimo=2, máximo=105, media=14.7, desviación estándar=24.8

a. Prueba  $\chi^2$  de independencia.

† Valores faltantes.



**Figura 7. Distribución de pacientes por tabaquismo y uso de benzodiazepinas.**

En la comparación del tabaquismo por TNM, se observaron porcentajes similares de pacientes fumadores dentro del grupo con TNM y sin TNM siendo estos de 15.2% (17) y 9.1% (6) respectivamente. Respecto al número de cigarrillos, dentro del grupo con TNM, el 62.5% (10) reportaron fumar 7 cigarrillos o menos a la semana mientras que en el grupo sin TNM este porcentaje fue de 50.0% (3); no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y el tabaquismo ( $p=0.242$ ), ni entre el TNM y el número de cigarrillos a la semana ( $p=0.595$ ) (Tabla 4).

En cuanto al consumo de alcohol, se observó que el porcentaje que sí consumían alcohol en el grupo con TNM fue de 12.5% (14) siendo menor que el porcentaje de pacientes que consumían alcohol en el grupo sin TNM el cual fue de 27.3% (18) (Figura 8); aunque se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y el

consumo de alcohol ( $p=0.013$ ), no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el TNM y la frecuencia de consumo de alcohol ( $p=0.614$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4. Tabaquismo y consumo de alcohol por TNM<sup>†</sup>.**

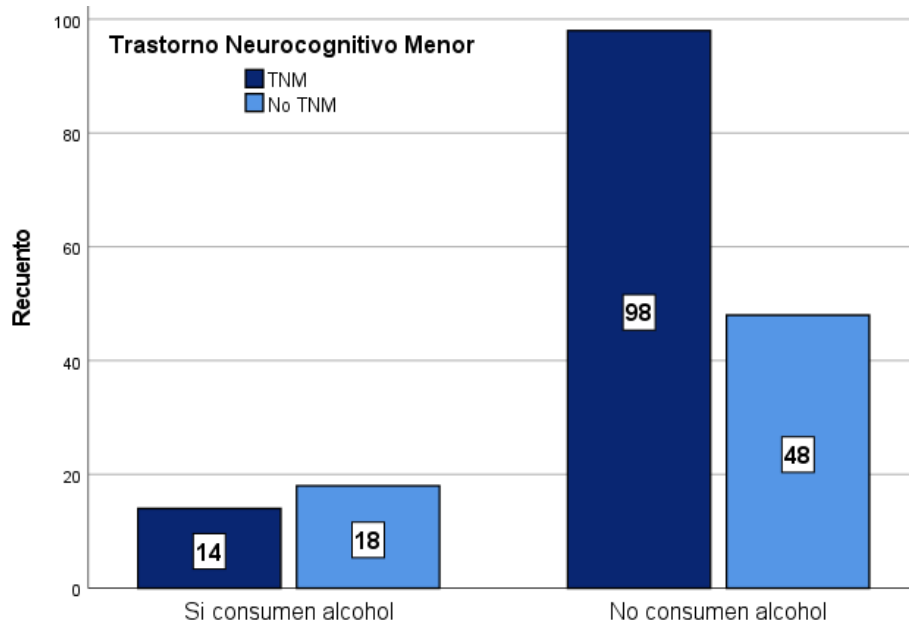
		TNM		No TNM		Total		$p^a$
		n	%	n	%	n	%	
<b>Tabaquismo</b>	Si	17	15.2	6	9.1	23	12.9	0.242
	No	95	84.8	60	90.9	155	87.1	
<b>Número de cigarrillos a la semana<sup>*†</sup></b>	7 o menos	10	62.5	3	50.0	13	59.1	0.595
	Más de 7	6	37.5	3	50.0	9	40.9	
<b>Consumo de alcohol</b>	Si	14	12.5	18	27.3	32	18.0	0.013
	No	98	87.5	48	72.7	146	82.0	
<b>Frecuencia de consumo de alcohol<sup>†</sup></b>	0-1 al mes	11	68.8	11	61.1	22	64.7	0.614
	2-4 al mes	5	31.3	6	33.3	11	32.4	
	2-3 a la semana	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	4 o más a la semana	0	0.0	1	5.6	1	2.9	
	<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>62.6</b>	<b>66</b>	<b>36.9</b>	<b>179</b>	<b>100</b>	

*n*: conteo, %: porcentaje.

\* Mínimo=2, máximo=105, media=14.7, desviación estándar=24.8

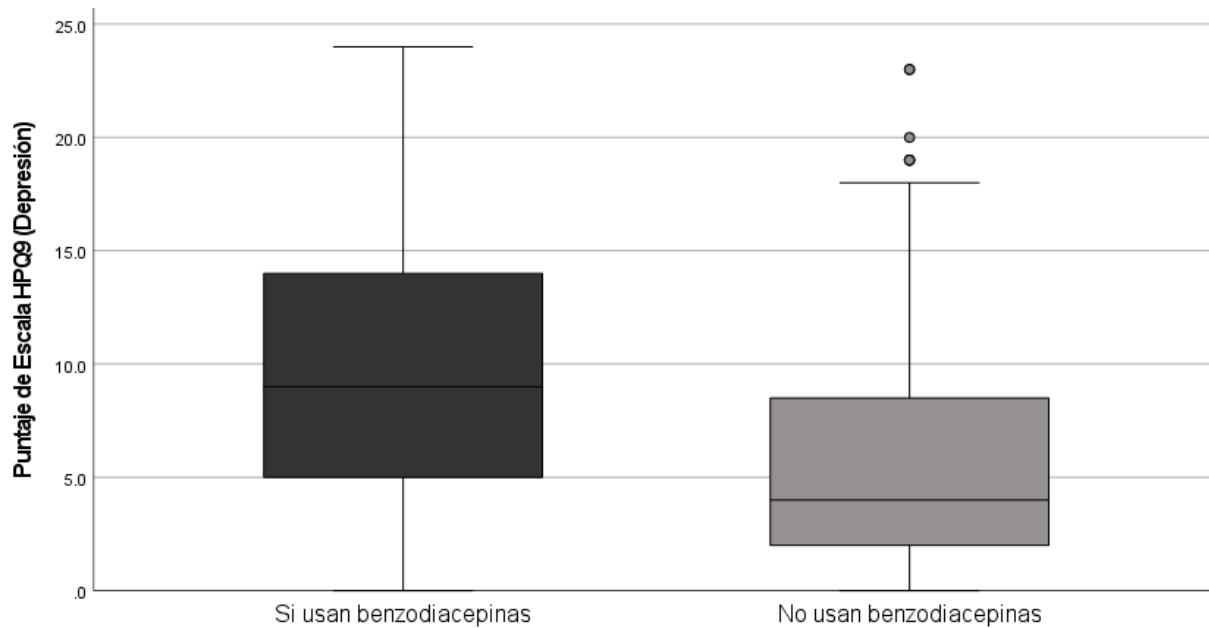
a. Prueba  $\chi^2$  de independencia.

† Valores faltantes.



**Figura 8. Distribución de pacientes por consumo de alcohol y TNM.**

Respecto a la depresión se encontró un puntaje mínimo de 0 puntos, un máximo de 24 puntos, una media de 7.8 puntos con una desviación estándar de 6.1 puntos, además se observó que el 7.3% (13) de los pacientes no tenían depresión, mientras que el 37.4% (67) presentaron un nivel leve y el 4.5% (8) presentaron un nivel grave de depresión. Dentro del grupo de pacientes que usaban benzodiazepinas se observó un porcentaje de 15.5% (13) de pacientes con un nivel moderadamente grave de depresión y de 6.0% (5) de pacientes con un nivel grave de depresión; estos valores son mayores en comparación con el grupo que no usaba benzodiazepinas con 7.4% (7) de nivel de depresión moderadamente grave y con 3.2% (3) de nivel grave de depresión; se encontró una diferencia estadísticamente significativa del puntaje de depresión entre los grupos de uso de benzodiazepinas ( $p < 0.001$ ) (Tabla 5, Figura 9).



**Figura 9. Comparación del puntaje de depresión por uso de benzodiazepinas.**

Respecto a la ansiedad se encontró un puntaje mínimo de 0 puntos, un máximo de 21 puntos, una media de 7.9 puntos con una desviación estándar de 6.1 puntos, además se observó que el 65.4% (117) de los pacientes no tenían ansiedad, mientras que el 34.6% (62) restante si presentaron ansiedad. Dentro del grupo de pacientes que usaban benzodiazepinas se observó un porcentaje de 45.2% (38) de pacientes con ansiedad; siendo este porcentaje mayor en comparación con el grupo que no usaba benzodiazepinas el cual fue de 25.3% (24); se encontró una diferencia estadísticamente significativa del puntaje de ansiedad entre los grupos de uso de benzodiazepinas ( $p < 0.001$ ) (Tabla 5, Figura 10).

**Tabla 5. Depresión y ansiedad por uso de benzodiacepinas.**

	Si		No		Total		<i>p</i> <sup>b</sup>	
	n	%	n	%	n	%		
<b>Depresión*</b> <b>(HPQ9)</b>	Sin depresión	2	2.4	11	11.6	13	7.3	<0.001
	Mínima	9	10.7	29	30.5	38	21.2	
	Leve	35	41.7	32	33.7	67	37.4	
	Moderada	20	23.8	13	13.7	33	18.4	
	Moderadamente grave	13	15.5	7	7.4	20	11.2	
	Grave	5	6.0	3	3.2	8	4.5	
<b>Ansiedad**</b> <b>(GAD)</b>	No ansiedad	46	54.8	71	74.7	117	65.4	<0.001
	Ansiedad	38	45.2	24	25.3	62	34.6	
	<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>46.9</b>	<b>95</b>	<b>53.1</b>	<b>179</b>	<b>100.0</b>	

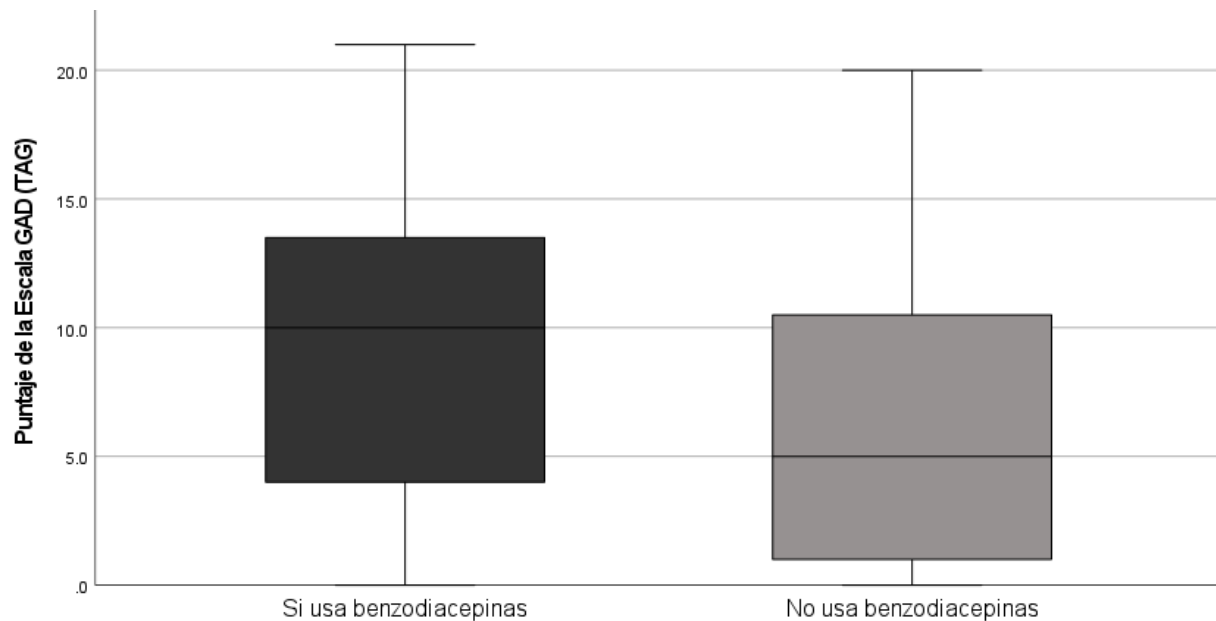
*n*: conteo, %: porcentaje.

\* Mínimo=0, máximo=24, media=7.8, desviación estándar=6.1

\*\* Mínimo=0, máximo=21, media=7.9, desviación estándar=6.1

*b*. Prueba U de Mann-Whitney.

† Valores faltantes.



**Figura 10. Comparación del puntaje de ansiedad por uso de benzodiazepinas.**

En la comparación de depresión por TNM, se observó que el porcentaje mayor dentro del grupo de pacientes con TNM fue el de pacientes con nivel leve de depresión con el 33.0% (37) seguido de los pacientes con nivel de depresión moderada con el 24.1% (27), mientras que en el grupo sin TNM el porcentaje mayor también fue el de pacientes con nivel leve de depresión con el 43.9% (29) seguido de los pacientes con nivel mínimo de depresión con el 27.3% (18); se encontró una diferencia estadísticamente significativa del puntaje de depresión entre los grupos de TNM ( $p=0.037$ ) (Tabla 6, Figura 11).

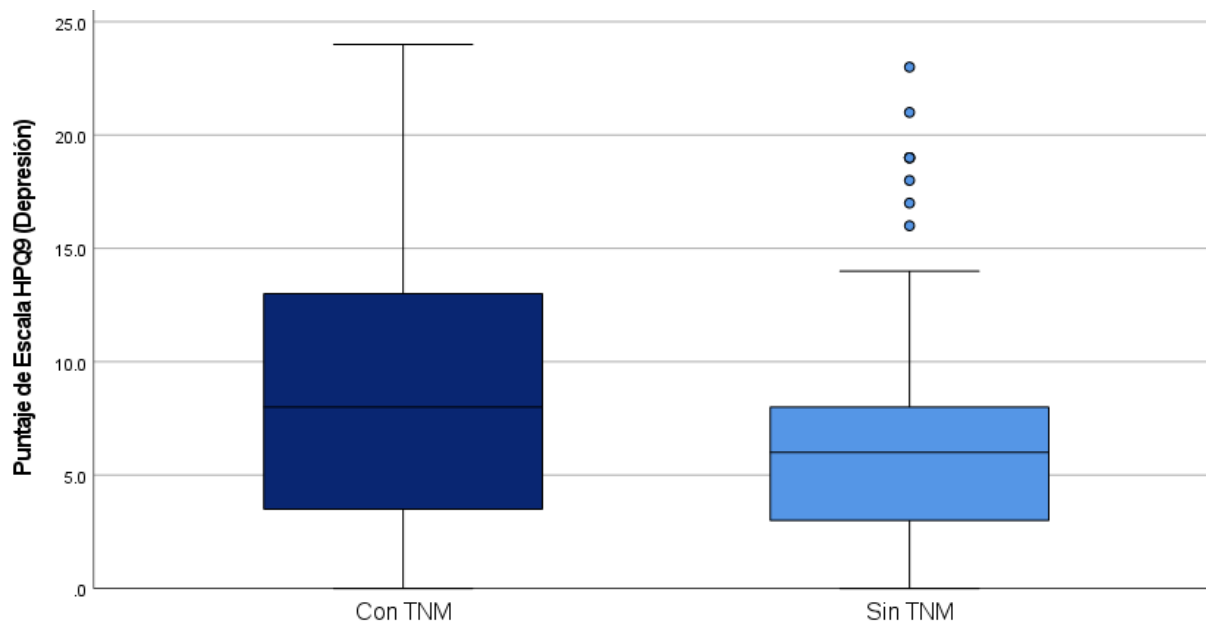


Figura 11. Comparación del puntaje de depresión por TNM.

Tabla 6. Depresión y ansiedad por TNM<sup>†</sup>.

	TNM		No TNM		Total		<i>p</i> <sup>b</sup>
	n	%	n	%	n	%	
Sin depresión	8	7.1	5	7.6	13	7.3	0.037
Mínima	20	17.9	18	27.3	38	21.3	
<b>Depresión*</b> <b>(HPQ9)</b> Leve	37	33.0	29	43.9	66	37.1	
Moderada	27	24.1	6	9.1	33	18.5	
Moderadamente grave	14	12.5	6	9.1	20	11.2	
Grave	6	5.4	2	3.0	8	4.5	
<b>Ansiedad**</b> <b>(GAD)</b> No ansiedad	65	58.0	51	77.3	116	65.2	0.084
Ansiedad	47	42.0	15	22.7	62	34.8	
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>62.6</b>	<b>66</b>	<b>36.9</b>	<b>179</b>	<b>100</b>	

---

*n: conteo, %: porcentaje.*

*\* Mínimo=0, máximo=24, media=7.8, desviación estándar=6.1*

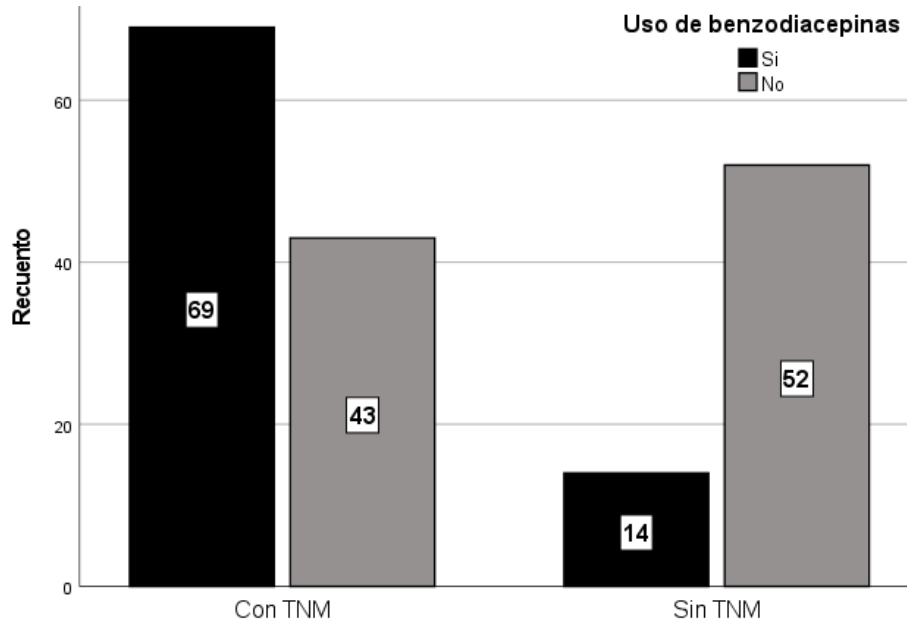
*\*\* Mínimo=0, máximo=21, media=7.9, desviación estándar=6.1*

*b. Prueba U de Mann-Whitney.*

*† Valores faltantes.*

En cuanto a la ansiedad, dentro del grupo de pacientes con TNM se observó un porcentaje de 42.0% (47) de pacientes con ansiedad; siendo este porcentaje mayor en comparación con el grupo sin TNM el cual fue de 22.7% (15); sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa del puntaje de ansiedad entre los grupos de TNM ( $p=0.084$ ) (Tabla 6).

Respecto a la relación del uso de benzodiazepinas con el TNM, se observó que en el grupo de pacientes con TNM el 61.6% (69) de los pacientes usaban benzodiazepinas mientras que en el grupo sin TNM el 21.1% (14) de los pacientes usaban benzodiazepinas, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y el TNM ( $p<0.001$ ) (Tabla 7, Figura 12).



**Figura 12. Relación entre uso de benzodiazepinas y TNM.**

En cuanto al uso prolongado de benzodiazepinas se encontró que el porcentaje de pacientes con un uso de 3 meses o más fue de 92.9% (78), esta misma proporción se observó tanto en el grupo de pacientes con TNM como en el grupo de pacientes sin TNM; no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el TNM ( $p=1.000$ ) (Tabla 7).

Finalmente, en cuanto al tipo de benzodiazepina, se observó que en ambos grupos el clonazepam fue el tipo más usado con el 72.1% (49) de los pacientes en el grupo con TNM y con el 92.9% (13) de los pacientes sin TNM; no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tipo de benzodiazepinas y el TNM ( $p=0.417$ ) (Tabla 7).

Tabla 7. Relación del uso, tiempo de uso y tipo de benzodiacepina con TNM\*†.

		TNM		No TNM		Total		<i>p</i> <sup>a</sup>
		n	%	n	%	n	%	
<b>Uso de benzodiacepinas</b>	Si	69	61.6	14	21.2	83	46.6	<0.001
	No	43	38.4	52	78.8	95	53.4	
<b>Tiempo de uso de benzodiacepinas</b>	< 3 meses	5	7.1	1	7.1	6	7.1	1.000
	≥ 3 meses	65	92.9	13	92.9	78	92.9	
<b>Tipo de benzodiacepina<sup>†</sup></b>	Alprazolam	14	20.6	1	7.1	15	18.3	0.417
	Clonazepam	49	72.1	13	92.9	62	75.6	
	Diazepam	4	5.9	0	0.0	4	4.9	
	Lorazepam	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Bromazepam	1	1.5	0	0.0	1	1.2	
	Otro	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>62.6</b>	<b>66</b>	<b>36.9</b>	<b>179</b>	

*n*: conteo, %: porcentaje.

\* Mínimo=11, máximo=30, media=23.7, desviación estándar=3.4

a. Prueba  $\chi^2$  de independencia.

† Valores faltantes.

## Discusión

Nuestra investigación no encontró una relación significativa entre el uso prolongado de benzodiazepinas y trastorno neurocognitivo menor. Estos hallazgos son similares a los reportados en otras literaturas. Moriaty et al. realizaron un estudio longitudinal con seguimiento a pacientes mayores de 50 años durante un periodo de cuatro años en el cual no encontraron evidencias que apoyen el deterioro en la función cognitiva. (33).

Otro estudio prospectivo el cual tuvo un seguimiento de siete años fue consistente al no encontrar alteraciones cognitivas con el uso de benzodiazepinas a lo largo del seguimiento o que el uso provoque un decremento rápido en el estado cognitivo. (34)

Sin embargo, al analizar los datos sin la variable de tiempo prolongado, encontramos una relación significativa entre el trastorno neurocognitivo menor y el uso de benzodiazepinas, esto indica puede existir alteración potencial en el área cognitiva en los usuarios de benzodiazepinas independientemente del tiempo de uso. Datos que son comparables a los obtenidos en el estudio de Ros-Cucurull et al. quienes dieron seguimiento durante seis meses a una cohorte de 33 pacientes, usuarios de benzodiazepinas quienes no tenían un tiempo definido de consumo. El grupo de investigadores describió un menor rendimiento en doce de las trece áreas cognitivas evaluadas durante la valoración inicial al ser comparadas con el grupo control. Es de importancia mencionar que durante el seguimiento un grupo de pacientes que se abstuvo de consumo presentó mejoras en el rendimiento en seis áreas cognitivas en comparación con aquellos que continuaron con consumo el activo de benzodiazepinas. (35)

Los trastornos afectivos tienen una repercusión sobre el área cognitiva, en nuestro estudio encontramos una relación significativa entre la depresión y el trastorno cognitivo menor, diversos estudios han mostrado esta asociación (36,37), lo cuales indican el aumento de deterioro cognitivo en presencia de síntomas depresivos, situación que recalca la importancia de una evaluación completa, diagnóstico y tratamiento oportuno en la población.

Nuestro estudio muestra la relación significativa entre sexo, edad, grado de estudios y ocupación con respecto al trastorno neurocognitivo mayor lo que nos hace plantear la necesidad de realizar un estudio multivariado para identificar el efecto de cada una de estas variables sobre la cognición.

Nuestro estudio cuenta con fortalezas, la muestra se obtuvo de población general que acude a consulta externa sin presencia de comorbilidades orgánicas que pudieran afectar el rendimiento cognitivo, además de realizar un tamizaje con pruebas validadas para identificar depresión y ansiedad lo que aporta información sobre la influencia de estos trastornos sobre el deterioro cognitivo. Dentro de nuestras limitaciones encontramos el tamaño pequeño de la muestra, el ser uno estudio transversal que imposibilita un seguimiento a largo plazo.

## Conclusión

En nuestra población encontramos relación entre el uso de benzodiazepinas y el trastorno neurocognitivo menor, no así cuando se analizó por tiempo de uso, por lo que un uso prolongado no influye en presencia del deterioro cognitivo. Los consumidores de benzodiazepinas tuvieron mayor presencia de ansiedad y depresión que los no consumidores.

Sin embargo, persiste la necesidad de realizar investigaciones más extensas que puedan dilucidar la relación entre el uso de benzodiazepinas y su influencia sobre la cognición.

## Cronograma de actividades

Relación entre el uso prolongado de benzodicepinas y el desarrollo de trastorno

neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>						
<b>Actividades</b>	<b>Primer bimestre</b>	<b>Segundo bimestre</b>	<b>Tercer bimestre</b>	<b>Cuarto bimestre</b>	<b>Quinto bimestre</b>	<b>Sexto bimestre</b>
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Redacción del protocolo	X					
Aprobación del protocolo		X				
Recolección de información			X	X	X	
Análisis de datos					X	
Escrito final y publicación						X

## Bibliografía

- 1 Arriola E, Carnero C, Freire P, et al. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor: documento de consenso. España: International Marketing & Communication, S.A, 2017.
- 2 Pelegrin C. Trastornos cognitivos menores. En: Agüera L. Martín M, Sánchez M. *Psiquiatría Geriátrica*. 3ª ed. España: Elsevier; 2021. pp. 158-170
- 3 Gutiérrez J, Guzmán G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Rev esp geriatr gerontol* 2017;52(suppl 1):3-6.
- 4 Sanford A. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* 2017;33(3):325-337. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005
- 5 Morley J, Morris J, Berg-Wegner M, et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(9):731–739
- 6 American Psychiatric Association - APA. *Manual Diagnóstico Y Estadístico De Los Trastornos Mentales DSM-5*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2018.
- 7 Pedraza O, Salazar A, Sierra F, et al. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Med Colomb* 2016;41(4):221-228.
- 8 Breton A, Casey D, Arnaoutoglou N. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34:233-242. doi:10.1002/gps.5016
- 9 Chandra A, Valkimadi P, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(18):5424-5442. doi: 10.1002/hbm.24782.
- 10 Miller M, Peppin J. Origins and rise of Benzodiazepines. En Peppin J, et al. *The benzodiazepines crisis: The ramifications of an over-used drug class*. Littleton: Oxford University Press;2021.pp 1-5.
- 11 Corp Y, Pérez R, Torres J, et al. Consumo de benzodiazepinas en adultos mayores atendidos en el CITED. 2017. *Rev. Hosp. Psiqu. Habana* 2017;14(3): <http://www.revphph.sld.cu/index.php/hph/article/view/37>
- 12 Gómez S, León T, Macuer M, et al. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Rev Med Chile* 2017;145:351-359. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000300009>
- 13 Centro de Integración Juvenil. A.C. diagnóstico del consumo de drogas en el área de influencia del Cij Cuauhtémoc poniente. <http://www.cij.gob.mx/ebco2018-2024/9410/9410CD.html> consultado 08 agosto 2021

- 14 Bunton L, Hilal R, Knollmann B. Godman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. México: McGraw-Hill,2018.
- 15 Katzung B. Farmacología básica y clínica. 14<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill,2018.
- 16 Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):197-245. doi: 10.1124/pr.117.014381.
- 17 Wick J. The history of benzodiazepines. *Consult pharm* 2013;28(9):538-548
- 18 Díaz M. Las benzodiazepinas y sus efectos sobre la ansiedad. *Cultura*. 2017;31:169-180. doi: <https://doi.org/10.24265/cultura.2017.v31.09>
- 19 Nielsen S. Benzodiazepines. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;34:141-159.
- 20 Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, et al. Incidence of and Characteristics Associated with long-term benzodiazepine use in Finland. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2019029. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19029.
- 21 Picton J, Brackett M, Lovin K. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm* 2018;75:e6-12.
- 22 Baek Y, Lee H, Kim W et al. Uncertain association between benzodiazepine use and the risk of dementia: a cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2019;21(2):201-211. doi: 10.1016/j.jamda.2019.08.017
- 23 Toombs A, Jung J, White N. Benzodiazepine use and cognition in the elderly. *Am. J. Lifestyle Med* 2018;12(4):195-297
- 24 Grossi C, Richardson k, Fox C, et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: UK cohort study. *BMC Geriatr* 2019;19:276. doi <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1280-2>
- 25 Gray S, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study *BMJ* 2016;352:1-9. doi:10.1136/bmj.i90
- 26 Crowe S, Stranks E. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2018;33(7):901-911. doi:10.1093/arclin/acx120
- 27 Fortea A, Oriolo G, Sánchez R. Deterioro cognitivo secundario a trastorno por uso de benzodiazepinas y su reversibilidad: a propósito de un caso. *Adicciones* 2017;29(1):61-63.

- 28 Helmes E, Ostbye T. Associations between Benzodiazepine Use and Neuropsychological Test Scores in Older Adults. *Can j aging* 2015;34(2):207-214. doi: 10.1017/S0714980815000082
- 29 Federico A, Tamburin S, Maier A, et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci* 2017;38(1):137-142. doi: 10.1007/s10072-016-2732-5
- 30 van der Sluiszen N, Vermeeren A, Verster JC, et al. Driving performance and neurocognitive skills of long-term users of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics. *Hum Psychopharmacol* 2019;34(6):1-13. doi: 10.1002/hup.2715
- 31 Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, et al. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(10):1045-1052. doi: 10.1007/s00228-011-1047-y
- 32 Puustinen J. Benzodiazepines and Z-drugs may cause prolonged cognitive issues in young adults - are hypnotics not only a geriatric dilemma? *Sleep Med* 2018;52:219-220. doi: 10.1016/j.sleep.2018.08.011
- 33 Moriarty F, Savva G, Grossi C, et al. Cognitive decline associated with anticholinergics, benzodiazepines and Z-drugs: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(7):2818-2829. doi: 10.1111/bcp.14687.
- 34 Zhang Y, Zhou X, Meranus D, et al. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer. Dis Assoc Disord* 2016;30(2):113-117. doi: 10.1097/WAD.0000000000000099.
- 35 Ros E, Palma R, García E, et al. Benzodiazepine Use Disorder and Cognitive Impairment in Older Patients: A Six-Month-Follow-Up Study in an Outpatient Unit in Barcelona. *J Stud Alcohol Drugs* 2018;79(6):844-852.
- 36 Brenowitz W, Zeki A, Vittinghoff E, et al. Depressive Symptoms Imputed Across the Life Course Are Associated with Cognitive Impairment and Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2021;83(3):1379-1389. doi: 10.3233/JAD-210588.
- 37 Zacková L, Jáni M, Brázdil M, et al. Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage Clin* 2021;32:102830. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102830.

# ANEXOS

## Anexo 1

### INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

#### **Evaluación cognitiva de Montreal (MOCA) versión 8.1**

Este instrumento se ha desarrollado para evaluar el trastorno neurocognitivo menor (disfunción cognitiva leve) el cual evalúa las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visoconstructivas, cálculo y orientación.

La Evaluación cognitiva de Montreal ha sido validado en la población mexicana por investigadores de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con una sensibilidad del 80% y la especificidad del 75% con un punto de corte <26 puntos. La consistencia interna fue buena con un Alpha de Cronbach=0.851.

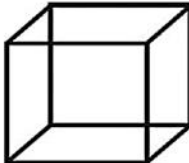
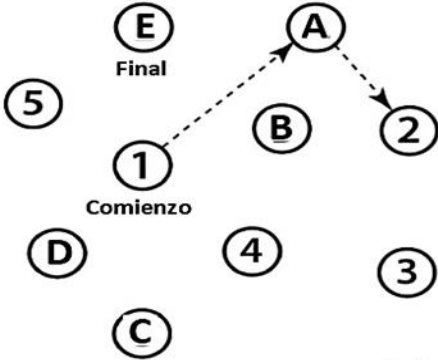
El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. La puntuación máxima es de 30; una puntuación igual o superior a 26 se considera normal.

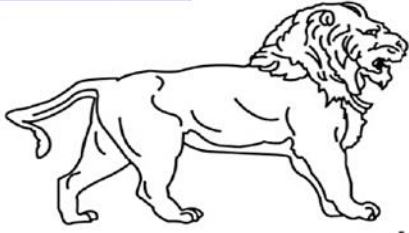
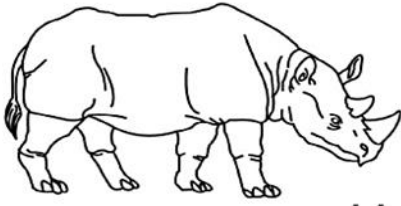
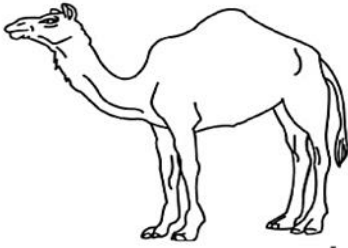
Para más información puede consultar la página [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org).

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®)**  
**(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)**  
 Versión 8.1 Spanis(Spain)

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Nivel de estudios: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_  
 FECHA: \_\_\_\_\_

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>		Copiar el cubo	Dibujar un RELOJ (Once y diez) (3 puntos)	<b>PUNTOS</b>
				
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
	Contorno	Números	Agujas	___/5

<b>IDENTIFICACIÓN</b>				<b>PUNTOS</b>
	[ ]	[ ]	[ ]	___/3

<b>MEMORIA</b>	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	<b>PUNTOS</b>
	1 <sup>er</sup> INTENTO						NINGÚN PUNTO
	2 <sup>º</sup> INTENTO						

<b>ATENCIÓN</b>	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirlos en el mismo orden. [ ] 2 1 8 5 4						
	El paciente debe repetirlos en orden inverso. [ ] 7 4 2						___/2
	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.						___/1
	[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						

<b>ATENCIÓN</b>	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65						
	4 o 5 restas correctas: 3 puntos, 2 o 3 restas correctas: 2 puntos, 1 resta correcta: 1 punto, 0 restas correctas: 0 puntos						___/3

<b>LENGUAJE</b>	Repetir: Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy. [ ]						
	El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación. [ ]						___/2
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [ ] ____ (N ≥ 11 palabras)						___/1

<b>ABSTRACCIÓN</b>	Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla						
							___/2

<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	(MIS)	Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Puntuación de la escala de memoria (MIS)	X3		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		___/5
	X2	Pista de categoría							
	X1	Pista de elección múltiple						MIS = ___ / 15	

<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Fecha	[ ] Mes	[ ] Año	[ ] Día de la semana	[ ] Lugar	[ ] Localidad	
							___/6

© Z. Nasreddine MD <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a>	MIS: ___ / 15	(Normal ≥ 26/30)	
Administrado por: _____	Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios		TOTAL ___/30
Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.			

### **Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)**

La versión en español adaptada por Diaz-Quevedo tiene utilidad para el cribado de la depresión. Está conformado por 9 ítems de respuesta tipo likert entre 0 y 3 y hacen referencia a la sintomatología a las últimas 2 semanas.

La puntuación total oscila entre 0 y 27 puntos, teniendo diferentes puntos de corte: 1-4 depresión mínima, 5-9 depresión leve, 10-14 depresión moderada, 15-19 depresión moderadamente grave y 20-27 depresión grave. Este instrumento presenta una consistencia interna aceptable teniendo un Alpha de Cronbach de 0.835 por lo que se considera un instrumento fiable, así mismo muestra una sensibilidad del 87% y especificidad del 88%.

### **Escala para el trastorno de ansiedad generalizada**

Este instrumento tiene utilidad en el tamizaje del trastorno de ansiedad generalizada. Está compuesto por 7 ítems de respuesta tipo Likert, a cada ítem se le asigna un valor entre 0 y 3 puntos. La escala incluye los síntomas clave del trastorno de ansiedad generalizada y la discapacidad asociada al mismo en las últimas dos semanas. Las puntuaciones pueden encontrarse entre 0 y 21 puntos. La versión en español tiene un Alpha de Cronbach de 0,93. Para un punto de corte de 10 puntos propuesto por los autores, se observa una sensibilidad de 86,8% y de especificidad de 93,4%. Además, la escala correlacionó significativamente con las escalas HAM-A, HADS y WHO-DAS II ampliamente validadas y usadas. Se realizó un estudio de validación en México en el cual determinó un valor de alfa de Cronbach de 0.928, además de reportar una aceptable validez de constructo y consistencia interna de la escala total y sus subescalas y buena fiabilidad test-retest.

### 6.1.8. Cuestionario de Salud del Paciente – 9 (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)

¿Durante las últimas 2 semanas ¿con qué frecuencia le ha afectado alguno de los siguientes problemas? (Para indicar su respuesta rodee el número con un círculo)	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi cada día
1. Poco interés o alegría por hacer cosas	0	1	2	3
2. Sensación de estar decaído, deprimido o desesperanzado	0	1	2	3
3. Problemas para quedarse dormido, para seguir durmiendo o dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sensación de cansancio o de tener poca energía	0	1	2	3
5. Poco apetito o comer demasiado	0	1	2	3
6. Sentirse mal consigo mismo; sentir que es un fracasado o que ha decepcionado a su familia o a sí mismo	0	1	2	3
7. Problemas para concentrarse en algo, como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. Moverse o hablar tan despacio que los demás pueden haberlo notado. O lo contrario: estar tan inquieto o agitado que se ha estado moviendo de un lado a otro más de lo habitual	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto o de querer hacerse daño de algún modo	0	1	2	3
<b>SUBTOTALES</b>	0	+	+	+
	<b>= Puntuación total:</b>			

Si ha marcado alguno de los problemas de este cuestionario, ¿hasta qué punto estos problemas le han creado dificultades para hacer su trabajo, ocuparse de la casa o relacionarse con los demás?

Ninguna dificultad	Algunas dificultades	Muchas dificultades	Muchísimas dificultades
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 8.4.4. Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) (Generalized Anxiety Disorder, GAD-7)

Señale con qué frecuencia ha sufrido los siguientes problemas en los últimos 15 días:	Nunca	Menos de la mitad de los días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
Se ha sentido nervioso, ansioso o muy alterado	0	1	2	3
No ha podido dejar de preocuparse	0	1	2	3
Se ha preocupado excesivamente por diferentes cosas	0	1	2	3
Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
Se ha sentido tan intranquilo que no podía estarse quieto	0	1	2	3
Se ha irritado o enfadado con facilidad	0	1	2	3
Ha sentido miedo, como si fuera a suceder algo terrible	0	1	2	3

## Anexo 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos  
de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	<b>RELACIÓN ENTRE EL USO PROLONGADO DE BENZODIACEPINAS Y EL DESARROLLO DE TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MENOR EN PACIENTES DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA EN LA UMF NO.12.</b>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla. 2022.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Estimado usuario(a), se le invita a participar en este estudio el cual se basa en la aplicación de dos test, el primero de ellos pretende identificar alteraciones cognitivas como son la memoria, atención, lenguaje entre otras para posteriormente analizar si existe o no relación con el uso de benzodiazepinas, esto con la finalidad de mejorar la atención médica, el uso racional de estos medicamentos y prevenir los posibles efectos adversos con el uso a largo plazo.</p> <p>El segundo test pretende identificar si presenta datos de depresión y/o ansiedad ya que estas dos enfermedades pueden influir en el rendimiento de las funciones del cerebro.</p> <p>El objetivo del estudio es evaluar estadísticamente, si el uso prolongado de benzodiazepinas en los pacientes, tiene relación directa con el trastorno neurocognitivo menor.</p>
Procedimientos:	Se aplicarán dos test por parte de un médico capacitado con una duración aproximada de 20 minutos el cual consiste en una serie de instrucciones que se le darán para responder ya se de forma verbal o escrita a una serie de preguntas que evaluarán sus funciones cognitivas.
Posibles riesgos y molestias:	La aplicación de estos test no representa un riesgo para su persona. Cualquier incomodidad o duda favor de comentarla con el médico que le aplicará el test
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al permitir su participación en el estudio, usted obtendrá el resultado de su test el cual le permitirá conocer su estado cognitivo y en caso que así lo considere el investigador podrá ser canalizado al área de atención correspondiente.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted quiere, al finalizar el estudio podremos contar con datos suficientes para poder informarle; si Usted así lo quiere. Para solicitar la información del mismo, solo requerimos de sus datos personales como nombre, teléfono y dirección. Al contar con los resultados obtenidos nosotros podemos planificar estrategias para mejorar el uso de estos medicamentos y contribuir con el mantenimiento de su salud.
Participación o retiro:	<p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria y libre de decidir si acepta a participar o no. Si usted decide no participar seguirá recibiendo atención médica, brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se le ofrecerán los procedimientos (tratamientos médico y rehabilitación) establecidos de atención médica.</p> <p>Se podrá retirar del estudio en cualquier momento de que usted decida, sin que tenga repercusión alguna en el trato o la atención que usted solicite en la unidad, sin ser presionado para continuar con su participación. Se dará respuesta a las dudas que se tengan en relación al estudio. En ningún momento modificaremos nada en relación con su atención.</p>

**Privacidad y confidencialidad:**

La información que nos proporcione y que pudiera identificarlo(a) como nombre, teléfono o dirección será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios, mismos que no se divulgarán, ni serán expuestos o publicados garantizando su privacidad.

Los investigadores involucrados en este proyecto de investigación, sabrán que usted está participando en este estudio y nadie más tendrá acceso a la información, a menos que usted así lo desee.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar su identidad. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos y este número será usado en nuestras bases de datos.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se revise mi laboratorio y/o expediente para este estudio.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Vianey Sánchez Salmerón / Médico Psiquiatra adscrito a la UMF No.12 / [yennaiv11@hotmail.com](mailto:yennaiv11@hotmail.com)/ Matricula: 98224846/ Teléfono Celular. 2223788319

Colaboradores:

Dra. Minou del Carmen Arevalo Ramirez / Médico Psiquiatra / Maestra en Ciencias Médicas e Innovación/ Doctora en Dirección e Innovación de instituciones / Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla/ [minoudelcarmen@yahoo.com](mailto:minoudelcarmen@yahoo.com) / Teléfono :2223941148

Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll / Médico general / [jose.cortes@correo.buap.mx](mailto:jose.cortes@correo.buap.mx) / Teléfono Celular: 2223904903.

Dr. Juan Alberto García Zúñiga / Residente de Psiquiatría del Hospital General de Zona No. 20 / [nivel68@hotmail.com](mailto:nivel68@hotmail.com) / Matricula 97225512 / Teléfono Celular 2222769786

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 21048 de la UMF 6 del IMSS con la Dra. Adriana Xaxalpa Salinas al celular: 22-25-18-85-34 o al correo electrónico: [comité.bioetica21048@gmail.com](mailto:comité.bioetica21048@gmail.com)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**

## ANEXO 3

### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

#### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Puebla, Puebla. 2022

A quien corresponda

P R E S E N T E:

Nosotros, Dra. Vianey Sánchez Salmerón, Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramírez, Dr. José Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll, Dr. Juan Alberto García Zúñiga, hacemos constar, en relación con el protocolo No. R-2021-2104-070 titulado: Relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12.

Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Nombre y firma


Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

## Anexo 4

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

 <b>Relación entre el uso prolongado de benzodiacepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en la UMF No.12."</b>		
<b>Iniciales:</b>	<b>Fecha:</b>	<b>Género:</b> M F
<b>NSS:</b>	<b>Edad:</b>	
<b>Estado civil</b> 1) Soltero(a) 2) Casado(a) 3) Divorciado(a) 4) Viudo(a)	<b>Teléfono de contacto:</b>	
<b>Ocupación:</b> 1) Estudiante 2) Trabajador 3) Ama de casa 4) Jubilado / pensionado 5) Desempleado	<b>Grado máximo de estudios:</b> 1) Primaria 2) Secundaria 3) Preparatoria 4) Licenciatura 5) Posgrado	
<b>Tabaquismo</b> 1) Si 2) No	<b>En caso de responder "Si" ¿Cuántos cigarrillos consume en promedio a la semana?</b> No. De cigarrillos a la semana	
<b>Consumo de alcohol</b> 1) Si 2) No	<b>En caso de responder "Si" ¿Con que frecuencia consume alcohol? Elija una opción</b> a) Una o menos veces al mes b) De 2 a 4 veces al mes c) De 2 a 3 más veces a la semana d) 4 o más veces a la semana	
<b>Uso de benzodiacepinas</b> 1) Si 2) No	<b>En caso de responder "Si" ¿Cuánto tiempo lleva usando alguna benzodiacepina? Elija una opción</b> a) Menos de 3 meses b) Igual o mayor a 3 meses	<b>En caso de responder "Si" ¿Qué benzodiacepina tiene indicada?</b> 1) Alprazolam 2) Clonazepam 3) Diazepam 4) Lorazepam 5) Bromazepam 6) Otro _____

## Anexo 5

### CARTA DE NO INCOVENIENTE



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE VINCULACIÓN INSTITUCIONAL  
Y EVALUACIÓN DE DELEGACIONES  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20 "LA MARGARITA"  
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



Puebla, Puebla a 07 de Septiembre de 2021.

Of N° 2010200200/ENS/1015/2021

A quien corresponda

Asunto: Carta de no inconveniente

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que los investigadores:

- Dra. Vianey Sanchez Salmerón. Investigador Responsable ante el IMSS. Médico Psiquiatra. U.M.F No.12 Cholula. Matricula 98224846.
- Dra. Minou del Carmen Arévalo Ramirez. Investigador Asociado. Médico Psiquiatra e Investigadora. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Dr. Jose Gaspar Rodolfo Cortés Riveroll. Investigador Asociado. Médico General. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Dr. Juan Alberto Garcia Zuñiga. Investigador Asociado .Médico Residente de Psiquiatría. Hospital general de zona No. 20. Matricula 97225512.

Pueden llevar a cabo la investigación derivado del protocolo titulado "Relación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el desarrollo de trastorno neurocognitivo menor en pacientes del servicio de consulta externa en U.M.F No.12"  
Respetando en todo momento la privacidad y el resguardo de información del paciente apegándose a las buenas prácticas clínicas de investigación.

Sin otro particular, le reitero la seguridad de mis respetos.

Atentamente

"Seguridad y Solidaridad Social"

Dr. Jose German Santillana Arce.  
Director del Hospital General Regional No. 36  
Encargado de la Dirección del Hospital General de Zona No. 20

Av. Fidel Velázquez 4211, "La Margarita", Puebla, Puebla. C.P. 72560

www.imss.gob.mx



