



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Relación causal entre benzodiazepinas y
enfermedad de Alzheimer: Una revisión
sistemática**

**Causal relationship between
benzodiazepines and Alzheimer's disease: A
systematic review**

Alumno:

Alex Cambui Matos Neiva

Alex.CambuiDeMatosNeiva@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

MarceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Relación causal entre benzodiacepinas y enfermedad de Alzheimer: Una revisión sistemática

Causal relationship between benzodiazepines and Alzheimer's disease: A systematic review

Autores: Cambui Matos Neiva A. , Estrin M.

Resumen

Introducción: Las benzodiazepinas son fármacos psicotrópicos utilizados ampliamente como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes del músculo esquelético. Las BDZ (Benzodiacepinas) deben evitarse en personas de edad avanzada con demencia, delirio o deterioro cognitivo debido al aumento del riesgo o empeoramiento del mismo. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia. Estudios previos en pacientes con EA sugieren que las BZD empeoran el deterioro cognitivo y conducen a una mayor tasa de efectos secundarios como amnesia, confusión, sedación. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en diferentes bases de datos, enfocándose en PUBMED. Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión. **Resultados:** De los 8 artículos analizados se detalla el tipo de diseño de estudio, la cantidad de pacientes incluida, la cantidad de pacientes con diagnóstico de demencia, la benzodiacepina utilizada y la dosis máxima de la misma, el sexo de los pacientes alcanzados y las medicaciones por comorbilidades que reportaban los estudios. **Conclusión:** Los adultos mayores tienen una mayor sensibilidad a las BZD y un metabolismo más lento para las de acción prolongada ninguna evidencia de una asociación causal entre el uso de BDZ y la demencia. En conclusión, la evidencia disponible no muestra relación comprobable de relación causal entre benzodiacepinas y demencia.

Palabras Clave: "Benzodiazepines"[Mesh]; "Alzheimer Disease"[Mesh] ; "Dementia"[Mesh] ; "Humans"[Mesh] ; "Aged"[Mesh]

Abstract

Background: Benzodiazepines are psychotropic drugs widely used as anxiolytics, sedatives, hypnotics, anticonvulsants, and skeletal muscle relaxants. BDZs should be avoided in elderly people with dementia, delirium, or cognitive impairment due to increased risk or worsening of cognitive impairment. Alzheimer's disease is the most common type of dementia. Previous studies in AD patients suggest that BZDs worsen cognitive decline and lead to a higher rate of side effects such as amnesia, confusion, sedation. **Material and methods:** A systematic review of the literature available in different databases was carried out, focusing on PUBMED. Those articles that met the inclusion and exclusion criteria were selected. **Results:** Of the 8 articles analyzed, the type of study design, the number of patients included, the number of patients diagnosed with dementia, the benzodiazepine used and its maximum dose, the sex of the patients reached and the medications for comorbidities reported in the studies. **Conclusion:** Older adults have increased sensitivity to BZDs and slower metabolism for long-acting drugs, no evidence of a causal association between BDZ use and dementia. In conclusion, the available evidence does not show a verifiable causal relationship between benzodiazepines and dementia.

Keywords: "Benzodiazepines"[Mesh]; "Alzheimer Disease"[Mesh] ; "Dementia"[Mesh] ; "Humans"[Mesh] ; "Aged"[Mesh]

INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos psicotrópicos utilizados ampliamente como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes del músculo esquelético (1). Se han empleado como monodrogas o de forma asociada para el tratamiento de afecciones psicológicas. Su efecto parece ser llevado a cabo mediante el ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central (SNC), particularmente a través de los receptores del ácido gamma-aminobutírico A (GABAA) (2).

En los Estados Unidos, las BZD son los medicamentos ansiolíticos más prescritos entre la población geriátrica (2). Recientemente, la Sociedad Estadounidense de Geriátrica (AGS, por sus siglas en inglés) actualizó su lista y criterios de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores y su recomendación actual es evitar todas las benzodiazepinas en la mayoría de los adultos de 65 años o más; en particular, las BDZ deben evitarse en personas de edad avanzada con demencia, delirio o deterioro cognitivo debido al aumento del riesgo o empeoramiento de dicho deterioro, delirio, caídas, fracturas y accidentes automovilísticos (2).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia (3). La demencia es un término genérico que describe una variedad de enfermedades y afecciones que se desarrollan cuando las neuronas mueren o ya no funcionan normalmente, lo que provoca cambios en la memoria, el comportamiento y la capacidad de pensar con claridad. En la EA, estos cambios cerebrales eventualmente afectan la capacidad de un individuo para ejecutar funciones básicas como caminar y deglutir (3). Las personas que se encuentran en las etapas finales de la enfermedad pierden la capacidad de comunicarse, no reconocen a sus seres queridos y quedan postrados en cama y dependientes de atención las 24 horas. La EA es finalmente fatal (3).

La EA se identificó por primera vez hace más de 100 años, pero recién en los últimos 30 años se ha impulsado la investigación sobre sus causas, síntomas, factores de riesgo y tratamiento. Aun cuando la investigación ha proporcionado mucha información sobre la EA, los cambios precisos en el cerebro que desencadenan el desarrollo de la EA y el orden en que ocurren permanecen poco claros (3).

Aunque los déficits cognitivos son la característica clínica de la EA, varios síntomas no cognitivos denominados síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD, por sus siglas en inglés) pueden manifestarse comúnmente durante la presentación de la enfermedad (4 y 5). Se han observado BPSD en hasta el 60% al 98% de los pacientes con demencia, cuyos síntomas más frecuentes son la agitación, agresión, ansiedad, delirios, trastornos del sueño y alucinaciones, entre otros (6 y 7). Si bien hay desacuerdo sobre el uso de BZD como alternativa a los antipsicóticos para tratar el BPSD, las BZD se prescriben ampliamente para controlar el comportamiento

disruptivo y los trastornos del sueño en pacientes con EA (8).

Los primeros estudios en ancianos sanos y pacientes con EA sugirieron cierta eficacia de las BZD, en particular de aquellos con vida media corta (por ejemplo, oxazepam), en el tratamiento de la agitación y los síntomas agresivos (9). Aunque se ha recomendado la prescripción de BZD a unas pocas semanas, su uso suele ser crónico y la mayoría de los pacientes las toman durante años (10). Además, estudios previos en pacientes con EA proponen que las BZD empeoran el deterioro cognitivo y conducen a una mayor tasa de efectos secundarios como amnesia, confusión, sedación (11 y 12), así como otros efectos adversos (13). Asimismo, la prescripción de BZD y, especialmente la combinación de BZD y antidepresivos, en la EA se asoció con deterioro funcional y se recomendó usarse con precaución (14). También, se estudió la prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados y de prescripción potencialmente inapropiada en ancianos con EA en Brasil (15) y se encontró que las BDZ, especialmente el clonazepam y el alprazolam, fueron medicamentos potencialmente inapropiados que debieron evitarse, dado que aumentan el riesgo de caídas y fracturas por pérdida del equilibrio, entre otros riesgos.

Hay una creciente preocupación sobre si el empleo terapéutico crónico de las BDZ pueda predisponer o incluso causar la EA. Se sabe desde hace varios años que todas las BDZ pueden interferir con las funciones de la memoria (16). Se indicó que los hombres en fases tempranas de demencia mostraron una asociación con el consumo de benzodiazepinas (17), lo cual llevo inicialmente a Gallacher et al. (17) a plantear que las BDZ pueden causar demencia. De igual forma, un estudio reciente propuso una relación causal entre el uso a largo plazo (>3 meses) de BDZ y el desarrollo de demencia (18), lo que generó preocupación médica con respecto a las BDZ y la EA. Sin embargo, de ese estudio se cuestionaron la validez de los diagnósticos de la EA, el estado de salud anterior y actual de los pacientes, su consumo de alcohol o sustancias y las dosis de BDZ (19). Por otro lado, otros dos estudios retrospectivos demostraron que el efecto de las BDZ sobre la cognición era pequeño y no clínicamente significativo (20 y 21). Un estudio poblacional prospectivo posterior también reveló ninguna evidencia de una asociación causal entre el uso de BDZ y la demencia (22). Resumiendo, si bien no existe un consenso generalizado sobre el empleo terapéutico de las benzodiazepinas para tratar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, estos fármacos psicotrópicos se prescriben ampliamente en pacientes con enfermedad de Alzheimer, ya que los primeros estudios sugirieron cierta eficacia de las BZD. Aunque se recomienda la prescripción de BZD a unas pocas semanas, su uso suele ser crónico. Se sabe que en pacientes con EA las BZD empeoran el deterioro cognitivo, generan mayores efectos secundarios y, combinados con antidepresivos, en la EA se asociaron con deterioro funcional. También, se encontró que las BDZ fueron medicamentos potencialmente inapropiados que

debieron evitarse en ancianos con EA. Por otro lado, existe una preocupación cada vez mayor sobre si el uso crónico de las BDZ pueda predisponer o incluso causar la EA. Se conoce desde hace muchos años que las BDZ pueden interferir con las funciones de la memoria y se ha planteado que las BDZ pueden causar demencia. No obstante, se ha cuestionado la validez de los estudios que proponen una relación causal entre el uso a largo plazo de BDZ y el desarrollo de demencia. Por el contrario, otros estudios demostraron que el efecto de las BDZ sobre la cognición era pequeño y clínicamente no significativo, y no hallaron evidencia de una asociación causal entre el empleo de BDZ y la demencia.

Dado que no hay un consenso sobre el uso de las benzodiazepinas para tratar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, por el hecho que estos fármacos psicotrópicos se prescriben ampliamente en pacientes con enfermedad de Alzheimer y de forma crónica, es que se sabe que en pacientes con EA las BZD empeoran el deterioro cognitivo, funcional y generan mayores efectos secundarios, y asimismo son medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos con EA, esta investigación se realiza con el objetivo de exponer las ventajas y desventajas del empleo de las benzodiazepinas sobre pacientes con enfermedad de Alzheimer. Con la información obtenida en este trabajo se podrá conocer si es realmente conveniente su uso en la población de pacientes mencionada, o si es preferible utilizar otro tipo de fármacos para abordar los BPSD.

Por otro lado, como existe una preocupación creciente sobre si el uso crónico de las BDZ pueda predisponer o causar la EA, dado que se sabe que las BDZ pueden interferir con las funciones de la memoria y que algunos estudios han planteado que las BDZ pueden causar demencia, pero que otros demostraron que no existe asociación causal entre el empleo de BDZ y la demencia, esta investigación también se efectúa en aras de averiguar si realmente existe relación causal entre el uso terapéutico crónico de benzodiazepinas y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Con la información recabada con el presente estudio se podrá determinar la relación entre el tratamiento crónico con BDZ y la EA, y por ende el consiguiente riesgo de desarrollar dicha enfermedad a partir de estos fármacos.

Pregunta PICO: ¿Existe relación causal entre las benzodiazepinas y la Enfermedad de Alzheimer?

Objetivo: Descubrir si existe relación causal entre benzodiazepinas y la Enfermedad de Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en diferentes bases de datos, enfocándose en PUBMED. Este tipo de diseño fue escogido porque permitió un análisis de los estudios ya existentes, para ello se reforzó la búsqueda inicial complementando con

terminologías MeSH que relacionaron demencias y benzodiazepinas. Y que hayan cumplido los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos del tipo ensayos clínicos randomizados, reportes de casos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales en poblaciones de pacientes con enfermedad de Alzheimer que hayan utilizado benzodiazepinas. Sin restricción de idiomas.

Criterios de exclusión

Artículos que no se encontraron en su versión completa.

La revisión sistemática de la literatura fue llevada a cabo en el ámbito de la Universidad Abierta Interamericana.

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en la base de datos de PubMed. La primer búsqueda fue: (benzodiazepine[MeSH Terms]) AND (Alzheimer[MeSH Terms]), sin filtros, con 276 resultados. Se repite la búsqueda aplicando filtros del tipo: Case Reports, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years y se obtienen 13 resultados.

Se realiza otra búsqueda con los términos: (benzodiazepine[MeSH Terms]) AND (dementia[MeSH Terms]) y los filtros: Case Reports, Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years, obteniendo 46 resultados.

Tras la selección individual de cada artículo para su revisión surge la cantidad de 8 artículos que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión para ser analizados de forma exhaustiva.

RESULTADOS

De los 8 artículos analizados se detalla el tipo de diseño de estudio, la cantidad de pacientes incluida, la cantidad de pacientes con diagnóstico de demencia, la benzodiazepina utilizada y la dosis máxima de la misma, el sexo de los pacientes alcanzados y las medicaciones por

comorbilidades que reportaban los estudios. También se extrajo una breve conclusión de cada artículo analizado. Para facilitar la interpretación del lector se dispuso todo lo anterior en la **Tabla1**, expuesta a continuación:

Referencia	Año de publicación	Tipo de diseño de estudio	Nro de pacientes	Nro pacientes con diagnóstico de demencia	Benzodiazepina utilizada	Dosis máxima utilizada por día	Sexo	Medicaciones por comorbilidades	Conclusión
A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias	2018	Revisión sistemática y meta-análisis	991887	SI. 159090 (16%)	Benzodiazepinas de acción prolongada y benzodiazepinas de corta duración de acción	-	-	-	Se encontró que la asociación entre el uso de BDZ y la incidencia de demencia no es puramente un artefacto debido al sesgo protopático
Use of sedative-hypnotic	2022	Revisión sistemática y meta-análisis			Benzodiazepinas de acción prolongada, de corta duración				Se asoció a las BZD con un mayor riesgo de demencia. Sin embargo, la asociación observada no
Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review	2019	Revisión sistemática	26534	SI. 21285 (80%)	-	-	F 17928 (68%) y M 3357 (32%)	-	La prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas osciló entre el 14 y el 74 % en personas mayores con demencia. Las benzodiazepinas, entre otros, fueron los medicamentos prescritos potencialmente de manera inapropiada más comunes. Las variaciones en la aplicación de herramientas pueden, al menos en parte, explicar las variaciones en la prescripción potencialmente inapropiada entre los estudios.
Combined duloxetine and benzodiazepine-induced visual hallucinations in prodromal dementia with Lewy bodie	2013	Reporte de caso	1	1	Lorazepam	3mg	F	Duloxetina y Citalopram	La perturbación del tono serotoninérgico cerebral inducido por duloxetina, asociado a la disminución del control atencional por el uso de BZD, puede ser el sustrato fisiopatológico de las alucinaciones visuales transitorias en la demencia con cuerpos de Lewy en fase prodrómica.
Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature	2015	Revisión sistemática	8997	6313	Brotizolam, lorazepam, triazolam, alprazolam, oxazepam, temazepam y diazepam fueron las mencionadas (BZD de corta y larga duración)	Lorazepam (1 mg), Brotizolam (0.25 mg), Triazolam (0.125 mg), Alprazolam (0.75 mg), Lorazepam (1.75 mg), Oxazepam (10–60mg),	-	Olanzapina, haloperidol y difenhidramina fueron las mencionadas (antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, antidementivos y anticolinérgicos)	La frecuencia de uso de BZD osciló entre 8,5% y 20%. Cinco estudios informaron un deterioro cognitivo acelerado en asociación con el uso de BZD, y dos estudios reportaron eficacia clínica de Lorazepam y Alprazolam para reducir la agitación en pacientes con AD. No se encontraron pruebas de una mejoría de la calidad del sueño con el uso de BZD. Se halló una prevalencia relativamente alta del uso de BZD, pero evidencia limitada de eficacia clínica en pacientes con AD.
Is there a link between the use of benzodiazepines and related drugs and dementia? A systematic review of reviews	2022	Búsqueda sistemática exhaustiva (Revisión sistemática de revisiones)							Se encuentra una asociación entre el uso de benzodiazepinas y fármacos relacionados, y un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores. Se propone precaución en la prescripción de estos fármacos, evitando o reduciendo su consumo a periodos cortos, para disminuir este riesgo.
Diazepam Toxicity Presenting as a Dementia Disorder	2018	Reporte de caso	1	1	Diazepam	20 mg	M	Aciclovir 200 mg, aspirina 81 mg, clopidogrel 75 mg, CoQ-10 100 mg, duloxetina 60–90 mg, hiosciamina 0.125 mg, melatonina 5 mg, nitroglicerina 0.4 mg, silimarina, ubiquinol, valeriana y	Al paciente se le diagnosticó deterioro cognitivo relacionado con la edad y sus síntomas de pérdida de memoria se atribuyeron a la toxicidad del diazepam. Con la eliminación del diazepam, la cognición del paciente mejoró mucho. La mayoría de los síntomas (olvidos, desinterés en las actividades sociales y depresión) se aliviaron al suspender el uso prolongado de diazepam, reducir la ingesta de alcohol y disminuir los niveles de homocisteína.
Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis	2018	Revisión sistemática y meta-análisis	981133 (en la revisión sistemática) y 980860 (en el meta-análisis)	Diferentes clasificaciones de desórdenes mentales	Benzodiazepinas de acción prolongada, de corta duración de acción y sin especificar la duración de acción	-	360274 femeninas de los 981133 pacientes reportados en la revisión sistemática	-	Se sugiere una asociación entre el uso de BZD y el desarrollo de demencia. Sin embargo, la evidencia actual carece del poder para inferir diferencias entre los efectos de AD y las demencias vasculares, las BZD de acción prolongada y de acción corta, y las diversas cargas de exposición (duración y dosis)

DISCUSIÓN

Los adultos mayores tienen una mayor sensibilidad a las BZD y un metabolismo más lento para las de acción prolongada. Según Campanelli (10), todas las BZD aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes automovilísticos en adultos mayores, y sugiere evitarlas, tanto las de corta, intermedia o prolongada duración, para el tratamiento del insomnio, la agitación o el delirio.

En el estudio (14) los antidepresivos solos (no combinados con las BZD) no presentan asociaciones significativas positivas o negativas con el deterioro funcional en la EA.

Toda esta evidencia científica de alta calidad demuestra el especial cuidado que hay que tener al momento de la prescripción de BZD en adultos mayores y pacientes con EA, debido a efectos adversos como dependencia, deterioro cognitivo, caídas, sedación o empeoramiento de las habilidades de conducción.

En el mismo sentido, una revisión sistemática del año 2016 muestra que el riesgo de que los pacientes mayores desarrollaran demencia se duplicó cuando usaron BZD durante más de 30 días (23). Este vínculo también se asocia con la presencia de comorbilidades como diabetes, dislipidemia, fibrilación arterial, hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatías, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, epilepsia, insomnio y ansiedad; uso de medicamentos (estatinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y antihipertensivos); hábitos como el tabaquismo, el alcoholismo y las drogas; y con la edad y el sexo (23). No obstante, los estudios observacionales no pueden aclarar si la asociación epidemiológica observada es un efecto causal o el resultado de alguna variable de confusión no medida. Para confirmar o refutar estos resultados, una opción interesante sería realizar un ensayo controlado aleatorio prospectivo a largo plazo más grande diseñado específicamente para evaluar el efecto del uso de BZD sobre el riesgo de desarrollar demencia.

En uno de ellos (20), se estudiaron a 2.105 personas mayores de 61 años a los que se les efectuó un seguimiento por un período de 9 años, y encontraron que tanto la duración como la exposición acumulada a las BZD tuvieron un efecto negativo en el funcionamiento cognitivo de los adultos mayores, pero estos efectos fueron pequeños y no clínicamente relevantes. La duración del uso de BZD tuvo un mayor efecto sobre el rendimiento cognitivo que la dosis y, aunque reconocieron las consecuencias adversas ya mencionadas del uso de BZD, los autores no respaldan la suposición de que el uso de BZD causa un deterioro cognitivo grave. Imfeld et al. (21) identificaron 26.459 pacientes de 65 años o más con EA o demencia vascular recién diagnosticada entre 1998 y 2013, y los compararon 1:1 con pacientes control sin demencia por edad, sexo, tiempo calendario, práctica general y número de años de

historia registrada, y calcularon la probabilidad de desarrollar EA o demencia vascular en relación con el uso previo de BZD, estratificado por duración y tipo de BZD. En este estudio observacional hallaron que el uso prolongado de BZD no está asociado con un mayor riesgo de EA o demencia vascular. Por el contrario, el uso a largo plazo de BZD se asoció con un menor riesgo relativo de desarrollar EA, pero no demencia vascular, en comparación con los no usuarios de BZD. Es importante resaltar que es probable que el aumento del riesgo de demencia asociado con el uso de BZD informado previamente esté distorsionado por el uso de BZD en la fase clínica temprana de la demencia. Este hallazgo es relevante, porque las BZD se recetan comúnmente a largo plazo para diversas indicaciones, como el insomnio o la ansiedad, particularmente en personas mayores que tienen un mayor riesgo de demencia.

Por último, un estudio poblacional prospectivo posterior también reveló ninguna evidencia de una asociación causal entre el uso de BDZ y la demencia (22). Con el objetivo de determinar si un mayor uso acumulativo de BZD se asocia con un mayor riesgo de demencia o un deterioro cognitivo más rápido, se estudiaron 3434 adultos de 65 años o más sin demencia al ingresar al estudio por un período de más de 10 años. En este análisis no se encuentra ninguna asociación entre el nivel más alto de uso de BZD y la demencia o el deterioro cognitivo. Contrariamente, hallan un pequeño aumento en el riesgo de demencia en personas con uso bajo (es decir, hasta un mes) o moderado (de uno a cuatro meses). Este patrón no respalda una relación causal entre el uso acumulativo de BZD y el riesgo de demencia, y el pequeño aumento del riesgo observado con un uso bajo podría representar el tratamiento de los síntomas prodrómicos. También, es posible que las personas con demencia prodrómica, incluso años antes del diagnóstico, sean más sensibles a los eventos adversos cognitivos agudos inducidos por las BZD (por ejemplo, delirio), lo que resulta en su suspensión o evitación, lo que a su vez conduce a niveles bajos de uso.

En conclusión, la evidencia disponible no muestra relación comprobable de relación causal entre benzodicepinas y demencia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber existido conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Galanter M, Kleber H, Brady K, eds. *Textbook of substance abuse treatment*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2015.
- (2) Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jan 1;75(1):e6-e12. doi: 10.2146/ajhp160381. PMID: 29273607.

- (3) Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):208-45. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.003. PMID: 23507120.
- (4) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):708-14. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.708. PMID: 10784462.
- (5) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1475-83. doi: 10.1001/jama.288.12.1475. PMID: 12243634.
- (6) Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):130-5. doi: 10.1212/wnl.46.1.130. PMID: 8559361.
- (7) Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, Mynt P, Ballard C. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Jan;16(1):39-44. doi: 10.1002/1099-1166(200101)16:1<39::aid-gps269>3.0.co;2-f. PMID: 11180484.
- (8) Høiseth G, Kristiansen KM, Kvande K, Tanum L, Lorentzen B, Refsum H. Benzodiazepines in geriatric psychiatry: what doctors report and what patients actually use. *Drugs Aging*. 2013 Feb;30(2):113-8. doi: 10.1007/s40266-012-0045-9. PMID: 23288602.
- (9) SANDERS JF. EVALUATION OF OXAZEPAM AND PLACEBO IN EMOTIONALLY DISTURBED AGED PATIENTS. *Geriatrics*. 1965 Sep;20:739-46. PMID: 14333671.
- (10) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):616-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22376048; PMCID: PMC3571677.
- (11) Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2003 Jan-Feb;58(1):27-36. doi: 10.1179/acb.2003.58.1.004. PMID: 12723259.
- (12) Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Sep;3(5):485-93. doi: 10.1517/14740338.3.5.485. PMID: 15335303.
- (13) Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging*. 2005;22(9):749-65. doi: 10.2165/00002512-200522090-00004. PMID: 16156679.
- (14) Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R, Santacruz JM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, Cano-Gutierrez CA, Vik-Mo AO, Aarsland D. Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Jun;36(6):917-925. doi: 10.1002/gps.5494. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33382911.
- (15) Ferreira TR, Lopes LC, Motter FR, de Cássia Bergamaschi C. Potentially inappropriate prescriptions to Brazilian older people with Alzheimer disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26;100(12):e25015. doi: 10.1097/MD.00000000000025015. PMID: 33761656; PMCID: PMC9282042.
- (16) Pomara N, Deptula D, Singh R, et al.: Cognitive toxicity of benzodiazepines in the elderly, in *Anxiety in the Elderly Treatment and Research*. Edited by Salzman C, Lebowitz BD. New York, Springer Publishing, 1991, pp 175–190.
- (17) Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012 Oct;66(10):869-73. doi: 10.1136/jech-2011-200314. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22034632.
- (18) Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205. doi: 10.1136/bmj.g5205. PMID: 25208536; PMCID: PMC4159609.
- (19) Salzman C. Do Benzodiazepines Cause Alzheimer's Disease? *Am J Psychiatry*. 2020 Jun 1;177(6):476-478. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20040375. PMID: 32475136.
- (20) Bierman EJ, Comijs HC, Gundy CM, Sonnenberg C, Jonker C, Beekman AT. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Dec;22(12):1194-200. doi: 10.1002/gps.1811. PMID: 17407168.
- (21) Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf*. 2015 Oct;38(10):909-19. doi: 10.1007/s40264-015-0319-3. PMID: 26123874.
- (22) Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016 Feb 2;352:i90. doi: 10.1136/bmj.i90. PMID: 26837813; PMCID: PMC.

