

CASO CLÍNICO

Efectos cognitivos del consumo prolongado de alprazolam: el síndrome amnésico

J.A. Becerra-García

Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Departamento de Psicología, Universidad de Jaén, Jaén, España.

Recibido el 18 de febrero de 2011; aceptado el 26 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Benzodiazepinas;
Alprazolam;
Memoria;
Síndrome amnésico;
Caso clínico

KEYWORDS

Benzodiazepines;
Alprazolam;
Memory;
Amnesic syndrome;
Clinical case

Resumen Los efectos adversos por uso inadecuado de benzodiazepinas ocurren frecuentemente pero es algo poco tenido en cuenta. Estudios sobre los efectos del alprazolam en la memoria obtienen diferentes resultados. El objetivo es estudiar las alteraciones de memoria en una mujer (48 años) con consumo prolongado de alprazolam (> 10 años). Se realizó una valoración de capacidades mnésicas (memoria visual, verbal y de trabajo). Lo obtenido nos indica que hay un rendimiento inferior al esperado en todas las áreas de memoria. La participante muestra un perfil de alteración generalizada de las diferentes capacidades de memoria, en contraste con los estudios anteriores que solo muestran alteraciones en una capacidad, un proceso o no muestran afectación. La principal implicación de este estudio es que permite conocer detalladamente las capacidades y los procesos de memoria afectados, de este modo podemos reconocerlos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

Cognitive effects of the long consumption of alprazolam: the amnesic syndrome

Abstract The adverse effects for inadequate use of benzodiazepines happen frequently but it is not born in mind. Studies on the effects of the alprazolam in the memory obtain different results. The aim is to study the alterations of memory in a woman (48 years old) with long consumption of alprazolam (over ten years). Was realized an evaluation of memory capacities (visual, verbal and working memory). The obtained in the tests of the memory evaluation indicates us that there is a low performance in all of them. The participant shows a profile of widespread alteration of the different memory capacities, in contrast to the previous studies that only show alterations in a capacity, one process or not show affectation. The principal implication of this study is that allows to know in detail the capacities and processes of memory affected, of this way we can recognize them.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

Introducción

Los efectos adversos de las benzodiazepinas (BZD) son una realidad escasamente comentada y tenida en cuenta en la práctica clínica diaria. A pesar del consejo generalmente aceptado de mantener un tratamiento breve, las BZD son frecuentemente prescritas y consumidas en periodos mucho más prolongados¹. El tratamiento con BZD a largo plazo produce diferentes efectos adversos en quien las consume, entre ellos están el tener un potencial de dependencia mayor que con otros fármacos ansiolíticos, efectos paradójicos (aumento de la ansiedad, inquietud psicomotora y conductas agresivas o irritabilidad) y trastornos cognitivos²⁻⁴ que afectan principalmente a diferentes capacidades y procesos de memoria⁵⁻⁸.

Dentro de la familia de las BZD el alprazolam es el fármaco más frecuentemente usado⁹. En cuanto a los efectos que tiene dicha sustancia en las capacidades de memoria los estudios realizados obtienen diferentes resultados. Algunos estudios hablan de una afectación principal de los procesos de adquisición y retención verbal^{9,10}, otros encuentran que la principal alteración se produce en el proceso de recuperación (recuerdo inmediato y demorado de información verbal)¹¹ o en el recuerdo y reconocimiento verbal y en la memoria de trabajo^{12,13}. Mientras que otros autores informan de la ausencia de efectos sobre la memoria¹⁴.

La presentación de casos puede mostrarse útil en el estudio detallado de los déficits de memoria que presentan personas que consumen alprazolam por los resultados tan distintos que obtienen los estudios anteriormente comentados que hallan déficit únicamente en la modalidad verbal, en un único proceso o informar de la ausencia de alteraciones. El objetivo de este trabajo es estudiar las diferentes alteraciones mnésicas que presenta el caso de una paciente con consumo de alprazolam de varios años de duración que es atendida en un dispositivo de Atención Primaria. Mediante el análisis de los resultados de distintas pruebas de memoria se intenta poner de manifiesto la naturaleza de los déficits que presenta.

Material y métodos

Participante

Historia de la participante: se trata de una mujer de 48 años. Tiene un hermano y una hermana de los que ella es la menor. Su desarrollo madurativo, infancia y crianza han sido normales según manifiesta. Termina los estudios primarios a la edad de 14 años para posteriormente ponerse a trabajar de manera regular como dependiente en una tienda de ropa. Se casa alrededor de los 23 años, su forma de vida desde su matrimonio se ha centrado en su familia, ha tenido 2 hijas las cuales han vivido siempre a su lado. La relación con su marido la considera como buena, aunque con un periodo en el que la paciente dice encontrarse más nerviosa de lo habitual por las discusiones que hay entre ambos. Sumado a esto, un accidente sufrido por el hermano hace que experimente una sensación de malestar y aumento del nerviosismo que la hace acudir a consulta de Atención Primaria donde inicia tratamiento con BZD a la edad de 37 años. Actualmente refiere que sufre muchos olvidos en sus tareas diarias y que no recuerda las cosas como antes.

Antecedentes familiares y personales: no presenta ningún antecedente familiar de psicopatología, patología or-

gánica cerebral o dependencia de sustancias. Como antecedentes médicos únicamente sufrió preeclampsia, a la edad de 26 años, que fue tratada con reposo y control médico, no tiene otros antecedentes medicoquirúrgicos destacables. Consume también tabaco desde los 18 años aproximadamente, que abandona durante los periodos de gestación, el consumo actual es de unos 12-15 cigarrillos/día. No consume ningún tipo de sustancia alcohólica ni otras drogas.

Historia del tratamiento: a los 37 años inicia tratamiento con alprazolam para ansiedad e insomnio, el inicio del tratamiento con esta BZD es de 0,5 mg/2 veces al día por vía oral. Tras unos 4-5 años de esta dosificación aumenta a 0,5 mg/3 veces al día por cuenta propia, lo que hace que el tratamiento que va renovando en el centro médico le dure cada vez un poco menos de lo que debería, según manifiesta.

Instrumentos y medidas

Para la valoración de las diferentes capacidades de memoria se utilizaron el subtest de Dígitos y el subtest de Letras-Números de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler¹⁵ (WAIS-III) para evaluar la memoria de trabajo. El subtest Lista de Palabras de la Escala de Memoria de Wechsler¹⁶ (WMS-III) para la memoria verbal inmediata y demorada y la Figura Compleja de Rey¹⁷ (FCR) para la valoración de la memoria visual inmediata y demorada. Además de la memoria se valoró presencia de sintomatología ansioso-depresiva y abuso y problemas relacionados con el consumo de sustancias. Se utilizaron la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS)¹⁸ que detecta posibles casos de trastornos depresivos y ansiosos; y el Test de Detección de Abuso de Droga (*Drug Abuse Screening Test*, DAST-20)¹⁹ que es un test breve para detectar el abuso y problemas relacionados con el consumo de sustancias durante los últimos doce meses.

Procedimiento

El proceso de evaluación fue de una sesión. Los datos clínicos y de tratamiento fueron recogidos de su historia clínica, aportada por ella misma. Mediante consentimiento la participante autoriza la utilización científica de los datos que se obtengan. En la sesión se aplican en primer lugar las pruebas para la valoración de sintomatología ansioso-depresiva y de abuso de sustancias, tras ellas se aplican las pruebas de memoria empezando por las pruebas de Lista de Palabras y FCR, posteriormente se aplican las pruebas de Dígitos y Letras-Números, finalmente transcurrido un periodo de 25 minutos se aplica la parte de memoria demorada de las pruebas Lista de Palabras y FCR.

Para el procedimiento de administración y corrección de las pruebas aplicadas para la valoración mnésica se han seguido las normas indicadas en sus manuales. Las puntuaciones directas obtenidas en cada prueba fueron transformadas a puntuaciones escalares y percentiles.

Resultados

Los resultados obtenidos por la participante en las diferentes pruebas administradas se recogen en la tabla 1.

Tabla 1 Resultados de las pruebas aplicadas

Ansiedad-Depresión y Consumo	
HADS- Ansiedad	12
HADS- Depresión	7
DAST-20 (BZD)	7
DAST-20 (Tabaco)	3
Lista de Palabras	
Recuerdo inmediato	PD: 4/12; PE: 8
Recuerdo inmediato total	PD: 23/48; PE: 5
Recuerdo demorado	PD: 3/12; PE: 6
Reconocimiento	PD: 18/24; PE: 4
Figura Compleja de Rey	
Recuerdo demorado	Exactitud: 14/36; PC < 10 Tipo: V Tiempo: 2-3 minutos
Recuerdo inmediato	Exactitud: 15/36; PC < 10 Tipo: V Tiempo: 2-3 minutos
Subtest Dígitos y Letras-Números	
Dígitos	PD: 12; PE: 8
Letras-Números	PD: 6; PE: 7

BZD: benzodiazepinas; DAST-20: *Drug Abuse Screening Test*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; PC: percentil; PD: puntuación directa; PE: puntuación escalar (media: 10); Tipo V: grafismo poco estructurado con detalles reconocibles.

Las puntuaciones obtenidas en las pruebas que evalúan el nivel de ansiedad y depresión nos indican que la participante se puede clasificar como un posible caso de ansiedad, por la presencia actualmente de algunos síntomas. En cuanto a sintomatología depresiva se encuentra en el rango de normalidad, aunque obtiene una puntuación alta dentro de este rango. Lo obtenido para el consumo de BZD nos indica la presencia de abuso y problemas relacionados con el consumo de alprazolam. Para el consumo de tabaco no presenta problemas. En cuanto a la evaluación de la memoria, en la prueba de la Lista de Palabras los resultados en el recuerdo inmediato, en el demorado y en el reconocimiento, nos indican rendimientos inferiores a los normales según su grupo de edad. En cuanto a la prueba de la FCR, se observa que, tanto en el proceso de reproducción en memoria inmediata como demorada, su rendimiento es inferior a su grupo de referencia (la figura 1 muestra la copia y reproducción de la FCR en la fase de recuerdo inmediato y demorado). En los subtest de Dígitos y Letras-Números, se observa también un rendimiento inferior a lo esperado con relación a su grupo.

Discusión

Los resultados de la valoración mnésica de la participante nos informan de la presencia de alteraciones en memoria verbal, visual y de trabajo. En la memoria verbal, las alteraciones más marcadas se dan en el reconocimiento, recuerdo inmediato y recuerdo demorado de material verbal no estructurado. En la

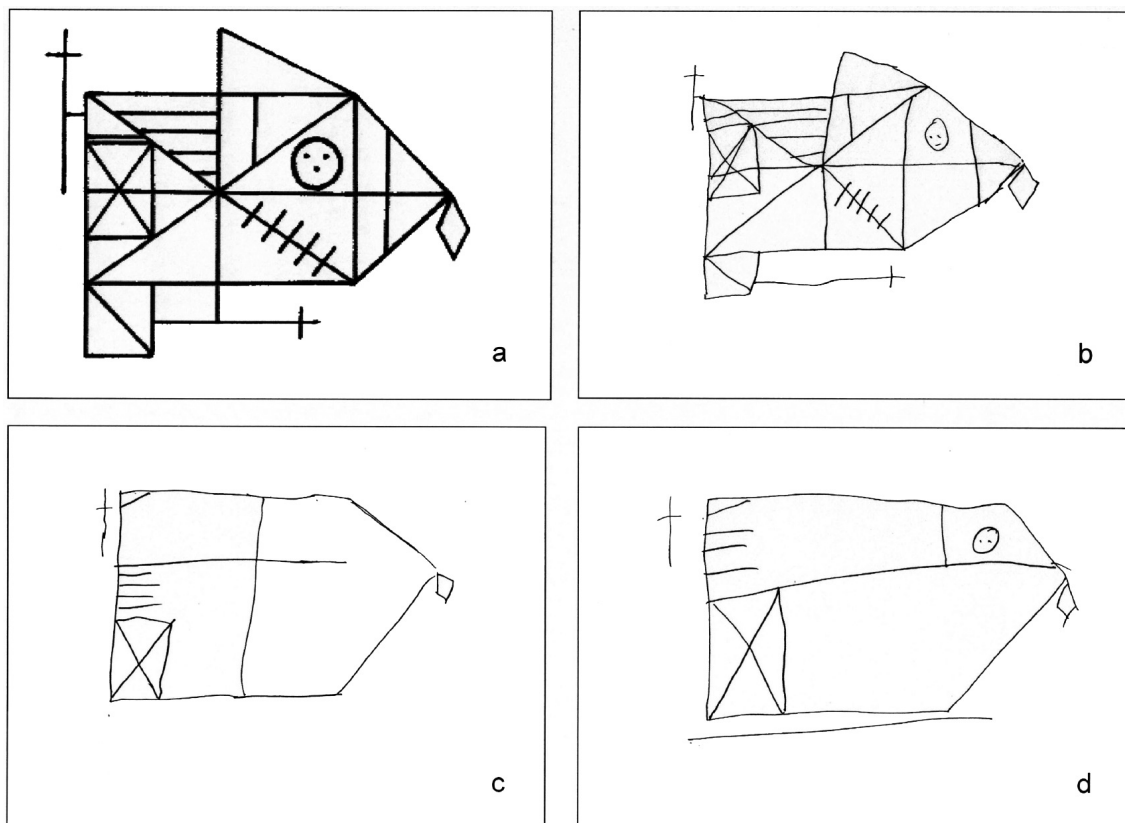


Figura 1 a) Figura Compleja de Rey (FCR); b) copia de la FCR; c) recuerdo inmediato de la FCR; d) recuerdo demorado de la FCR.

memoria de trabajo, memoria que requiere mantenimiento y manipulación de la información presentada, también se evidencian déficits. En cuanto a la modalidad visual se observa una alteración importante en el recuerdo inmediato y demorado de material visual. En resumen, los procesos más afectados son los de codificación, retención y recuperación de material verbal no estructurado y los de retención y recuperación de material visual, además de los de mantenimiento y manipulación simultánea de información presentada.

El caso estudiado no muestra resultados similares de afectación a los obtenidos por trabajos previos. La participante muestra un síndrome amnésico en el que se evidencia un perfil de alteración generalizada de diferentes procesos y capacidades de memoria verbal y visual. Los datos evidencian una afectación general de las diferentes capacidades y procesos en contraste con los resultados obtenidos por estudios previos que hablan de un deterioro únicamente en la modalidad verbal, de la afectación de un único proceso o de la ausencia de efectos de este fármaco sobre la memoria.

Un estudio detallado de diferentes modalidades de memoria como el que se realiza en este caso puede servir para reconocer el perfil de afectación mnésico y así ayudar a los profesionales a reconocer en detalle los procesos y modalidades de memoria que pueden verse afectados posiblemente por el consumo de alprazolam (tomado a dosis terapéuticas por vía oral) durante largos periodos.

Casos como el que se presenta en este trabajo, donde no hay consumo de alcohol ni de otro tipo de drogas (aparte del tabaco) ni alteraciones orgánicas que puedan influir en el rendimiento cognitivo puede ser el tipo de caso adecuado para el propósito de conocer en detalle el nivel de afectación que propone el párrafo anterior.

Por último, en los estudios de un único caso hay que ser cautos en los resultados obtenidos principalmente por lo pequeño de la muestra. Las pruebas de evaluación HADS y DAST-20 evidencian la presencia de abuso y problemas relacionados con el consumo de alprazolam y una sintomatología ansiosa que parece ser crónica. Por los resultados de estas pruebas se debería realizar una evaluación más extensa y cuidadosa para controlar posibles variables o factores que influyan en el funcionamiento cognitivo. Lo obtenido en la evaluación nos puede indicar la idoneidad de que la participante reciba tratamiento médico especializado y se comience con la retirada gradual del fármaco, asociando este tratamiento con intervenciones de tipo psicosocial que doten a la paciente de recursos para afrontar la ansiedad y las dificultades que le puedan surgir en su vida diaria.

Financiación

No se ha recibido ningún tipo de financiación para realización del presente trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Neutel C. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:189-97.
2. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010;22:90-3.
3. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl. 2):9-13.
4. Baker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11:281-9.
5. Roy PP, Uhde TW, Holcomb H, Thompson K, King AK, Weingartner H. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects. *Psychopharmacology*. 1987;91:30-3.
6. Greenblatt DJ, Scavone JM, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Cognitive effects of beta-adrenergic antagonists after single doses: pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, atenolol, lorazepam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:577-84.
7. Ghoneim MM, Block RI, Ping ST, el-Zahaby HM, Hinrichs JV. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology*. 1993;79:1183-92.
8. Menzies L, Ooi C, Kamath S, Suckling J, McKenna P, Fletcher P, et al. Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:156-67.
9. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:260-9.
10. Barbee JG, Black FW, Todorov AA. Differential effects of alprazolam and buspirone upon acquisition, retention, and retrieval processes in memory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:308-14.
11. Drabant S, Tömlo J, Tóth M, Péterfai E, Klebovich I. The cognitive effect of alprazolam in healthy volunteers. *Acta Pharm Hung*. 2006;76:25-31.
12. Coldwell SE, Milgrom P, Getz T, Ramsay DS. Amnesic and anxiolytic effects of alprazolam in oral surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:1061-70.
13. Hart RP, Colenda CC, Hamer RM. Effects of buspirone and alprazolam on the cognitive performance of normal elderly subjects. *Am J Psychiatry*. 1991;148:73-7.
14. Gladsjo JA, Rapaport MH, McKinney R, Auerbach M, Hahn T, Rabin A, et al. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:131-8.
15. Wechsler D. WAIS-III. Escala de inteligencia Wechsler para adultos III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA ediciones; 2001.
16. Wechsler D. WMS-III. Escala de memoria de Wechsler III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA ediciones; 2004.
17. Rey A. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: TEA ediciones; 2003.
18. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:216-21.
19. Caballo V. Manual para la evaluación clínica de los trastornos psicológicos. 1ª ed. Madrid: Pirámide; 2006.