

DR. JORGE CUBRÍAS

MEDICINA DE PRECISIÓN

**IMPACTO SISTÉMICO ALARMANTE DE
LAS BENZODIAZEPINAS EN EL CEREBRO:
HERRAMIENTAS DE MEDICINA
DE PRECISIÓN PARA LA CONSULTA**



drcubrias.com

Colegas, es momento de confrontar una de las mayores iatrogenias de nuestra era: el uso crónico de benzodiazepinas para el insomnio. No estamos prescribiendo sueño, estamos induciendo sedación farmacológica que devasta la neurobiología cerebral mientras perpetúa el problema que pretendemos resolver. La medicina de precisión nos ofrece las herramientas para transformar esta realidad.

Neurobiología Molecular del Daño Benzodiazepínico

Las benzodiazepinas actúan como moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A, uniéndose específicamente en la interfase entre subunidades α y γ 2. La selectividad por subunidades determina el perfil de efectos: α 1 genera sedación y amnesia, α 2/ α 3 producen ansiolisis, mientras α 5 en hipocampo modula cognición y memoria. Los hipnóticos benzodiazepínicos activan indiscriminadamente α 1 y α 5, explicando por qué el paciente experimenta sedación sin sueño verdaderamente reparador.

El uso crónico desencadena neuroadaptaciones devastadoras. La exposición sostenida activa protein quinasas C que fosforilan subunidades β y γ , promoviendo endocitosis de receptores y reduciendo el acoplamiento alostérico. Observamos pérdida preferente de subunidades α 1 con reposicionamiento hacia receptores extrasinápticos, junto con expresión compensatoria de subunidades α 4 y δ , menos sensibles a benzodiazepinas pero generadoras de estados de ansiedad.

Deterioro de la Plasticidad Sináptica y Arquitectura del Sueño

La potenciación de α 5 hipocampal aumenta la inhibición tónica y deprime la potenciación a largo plazo (LTP), mecanismo fundamental para el aprendizaje. Los niveles de BDNF dependiente de actividad se reducen significativamente, comprometiendo la neurogénesis del giro dentado. Esto se traduce en déficits cognitivos persistentes: deterioro de memoria anterógrada, enlentecimiento del procesamiento y dificultades ejecutivas que pueden persistir meses después de la discontinuación.

Las benzodiazepinas aumentan el estadio N2 pero suprimen críticamente N3 (sueño de ondas lentas) y REM. La fase N3 es esencial para la consolidación de memoria declarativa, depuración de metabolitos cerebrales mediante el sistema glinfático y síntesis de hormona de crecimiento. La supresión de REM

compromete el procesamiento emocional y la consolidación de memoria procedimental.

Los estudios de neuroimagen revelan atrofia cortical progresiva del 2-4% anual en usuarios crónicos, especialmente en corteza prefrontal y estructuras temporales mediales. Esta representa pérdida neuronal real equivalente a envejecimiento acelerado de una década.

Protocolo de Evaluación de Precisión

Fenotipado Integral del Insomnio:

- Anamnesis detallada: historial de sueño, sustancias, comorbilidades.
- Actigrafía 7-14 días y polisomnografía si sospecha de apnea del sueño.
- Cuestionarios validados: ISI, PSQI, STOP-BANG, Escala de Epworth.
- Biomarcadores específicos: cortisol salival diurno, melatonina nocturna, perfil tiroideo completo, magnesio eritrocitario, índice omega-3, hs-CRP, IL-6.
- Farmacogenética (si disponible): CYP2C19, CYP3A4, ABCB1, GABRA1/2.

Protocolo de Desprescripción Segura

- Reducciones del 5-10% cada 2-4 semanas, más lento al final (2-5%).
- En ancianos y frágiles: reducciones del 2-5%.
- Evitar sustitución automática a diazepam en polifarmacia.
- Monitorización: ISI/PSQI mensuales, eventos adversos, presión arterial.

Alternativas Farmacológicas Basadas en Evidencia

Primera Línea

- TCC-I presencial o digital → Única intervención con eficacia sostenida.
- Melatonina de liberación prolongada (1-3 mg, 2h antes del sueño objetivo).

Antagonistas de Orexina (DORAs)

- Daridorexant 25-50 mg
- Lemborexant 5-10 mg
- Preservan arquitectura natural del sueño.

- Menor dependencia GABAérgica.
- Mejoran funcionamiento diurno sin generar tolerancia.

Nutracéuticos de Soporte

Objetivo: facilitar neuroadaptación positiva sin perpetuar dependencia GABA-A.

- Magnesio L-treonato → 1.5-2 g/día, en 2 tomas.
- L-teanina → 200 mg 2 veces/día, estómago vacío.
- N-Acetilcisteína (NAC) → 600-1200 mg matutinos, precaución en asmáticos.
- Omega-3 alto EPA → EPA 1500-2000 mg + DHA 500-750 mg/día.
- Taurina → 500-1000 mg 2 veces/día (abstinencia).
- Glicina → 3-5 g, 30-60 min antes de dormir.
- Hericium erinaceus → 500-1000 mg extracto estandarizado.
- Nicotinamida Riboside / NMN → NR 300-600 mg o NMN 500-1000 mg.

Protocolos de Sinergia Clínica

Stack Vespertino (2h antes de dormir):

- Magnesio L-treonato 400 mg
- L-teanina 200 mg
- Melatonina LP 2 mg
- Glicina 3 g
- Taurina 1 g (si hiperexcitabilidad)

Stack Neuroprotector Matutino:

- Omega-3 (EPA 1500 mg + DHA 500 mg)
- NAC 600 mg en ayunas
- Hericium erinaceus 750 mg
- Nicotinamida Riboside 300 mg

Interacciones críticas:

- NAC ↓ absorción carbamazepina
- Magnesio ↔ quinolonas/tetraciclinas

- Omega-3 altas dosis ↑ efecto anticoagulantes
- Ajustar en insuficiencia renal/hepática

Implementación en Consulta

Semanas 0-2

- Educación: “sedación ≠ sueño”
- Iniciar TCC-I y cronoterapia
- Introducir stack matutino
- Baseline: ISI, PSQI, biomarcadores

Semanas 2-8

- Iniciar taper benzodiacepínico
- Añadir DORA o melatonina LP
- Optimizar stack vespertino
- Monitorización semanal

Semanas 8-24

- Continuar reducción gradual
- Reforzar técnicas conductuales
- Ajustar nutracéuticos según respuesta
- Objetivo: ISI < 8, latencia < 20 min, eficiencia > 85%

Mantenimiento (6-12 meses)

- Consolidar plasticidad neuronal
- Mantener soporte nutracéutico
- Seguimiento mensual 3 meses

Formación y Derivación Especializada

Clínica Cellmedik: protocolos integrales de medicina de precisión en insomnio y desprescripción benzodiacepínica.

Escuela Europea de Ciencias de la Salud de Precisión: formación especializada para profesionales con casos clínicos y protocolos supervisados.

Mensaje Final para la Consulta

“Cada prescripción de benzodiazepinas en insomnio crónico perpetúa un ciclo de daño neurobiológico.

La medicina de precisión nos da las herramientas para romper este paradigma.

Nuestros pacientes merecen sueño natural, no sedación farmacológica.

El futuro de la medicina del sueño está en nuestras manos.”

Dr. Cubrias

Referencias Bibliográficas

NEUROBIOLOGÍA MOLECULAR Y RECEPTORES GABA-A

Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):18-23. doi: 10.1016/j.coph.2005.10.003

Sieghart W, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40224-31. doi: 10.1074/jbc.R112.386664

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(5):331-43. doi: 10.1038/nrn2370

Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the $\alpha 5$ subunit of the GABAA receptor. *J Neurosci*. 2002;22(13):5572-5580. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05572.2002

NEUROADAPTACIÓN, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012;2012:416864. doi: 10.1155/2012/416864

Allison C, Pratt JA. Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Ther*. 2003;98(2):171-95. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00029-9

Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des*. 2002;8(1):5-21. doi: 10.2174/1381612023396681

Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011;106(12):2086-109. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x

DETERIORO COGNITIVO Y CAMBIOS ESTRUCTURALES CEREBRALES

Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231

Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016;352:i90. doi: 10.1136/bmj.i90

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48. doi: 10.2165/00023210-200418010-00004

Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13. PMID: 15762814

ARQUITECTURA DEL SUEÑO Y SISTEMA GLINFÁTICO

Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi: 10.1126/science.1241224

Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev*. 2000;4(3):263-276. doi: 10.1053/smr.1999.0095

Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-43. doi: 10.1111/jsr.12371

RIESGOS SISTÉMICOS: CAÍDAS, FRACTURAS Y MORTALIDAD

Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-1960. doi: 10.1001/archinternmed.2009.357

Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996

Sun EC, Dixit A, Humphreys K, et al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 2017;356:j760. doi: 10.1136/bmj.j760

FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-41. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00829.x

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.

Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL PARA INSOMNIO (TCC-I)

Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204. doi: 10.7326/M14-2841

van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:3-16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.02.001

Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594

ANTAGONISTAS DE OREXINA (DORAs)

Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia disorder: Two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurology.* 2022;21(2):125-139. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00406-9

Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Network Open.* 2019;2(12):e1918254. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18254

Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-139. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1

MELATONINA Y REGULACIÓN CIRCADIANA

Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: Evaluation of dose-response relationship. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1967-1974. doi: 10.1185/03007995.2011.616248

Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013;8(5):e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773

NUTRACÉUTICOS: MAGNESIO

Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron.* 2010;65(2):165-177. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.026

Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniiat-Haghighi K, et al. The effect of magnesium

supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2012;17(12):1161-1169. PMID: 23853635

NUTRACÉUTICOS: L-TEANINA

Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, et al. Effects of L-theanine administration on stress-related symptoms and cognitive functions in healthy adults: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(10):2362. doi: 10.3390/nu11102362

Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:167-8. PMID: 18296328

NUTRACÉUTICOS: N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(2):78-86. doi: 10.1503/jpn.100057

Deepmala, Slattery J, Kumar N, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:294-321. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015

NUTRACÉUTICOS: OMEGA-3

Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1397-409. doi: 10.4088/JCP.10r06634

Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1577-84. doi: 10.4088/JCP.10m06634

NUTRACÉUTICOS: GLICINA

Yamadera W, Inagawa K, Chiba S, et al. Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. *Sleep Biol Rhythms*. 2007;5(2):126-131. doi: 10.1111/j.1479-8425.2007.00262.x

Bannai M, Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: Glycine improves sleep quality. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012;118(2):145-148. doi: 10.1254/jphs.11R04CR

NUTRACÉUTICOS: HERICIUM ERINACEUS

Mori K, Inatomi S, Ouchi K, et al. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2009;23(3):367-72. doi: 10.1002/p-tr.2634

Lai PL, Naidu M, Sabaratnam V, et al. Neurotrophic properties of the Lion's mane medicinal mushroom, *Hericium erinaceus* from Malaysia. *Int J Med Mushrooms.* 2013;15(6):539-54. doi: 10.1615/intjmedmushr.v15.i6.30

NUTRACÉUTICOS: TAURINA

Jia F, Yue M, Chandra D, et al. Taurine is a potent activator of extrasynaptic GABA(A) receptors in the thalamus. *J Neurosci.* 2008;28(41):10606-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2996-08.2008

NUTRACÉUTICOS: NAD⁺ PRECURSORES

Trammell SAJ, Schmidt MS, Weidemann BJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nature Communications.* 2016;7:12948. doi: 10.1038/ncomms12948

Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nature Communications.* 2018;9:1286. doi: 10.1038/s41467-018-03421-7

DESPRESCRIPCIÓN Y GUÍAS CLÍNICAS

Pottie K, Thompson W, Davies S, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018;64(5):339-351. PMID: 29760253

Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-349. doi: 10.5664/jcsm.6470

Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry.* 2014;204(6):471-9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134650

MICROBIOTA INTESTINAL Y EJE INTESTINO-CEREBRO

Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018

META-ANÁLISIS INTEGRADORES

Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169. doi: 10.1136/bmj.38623.768588.47

Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;345:e8343. doi: 10.1136/bmj.e8343

American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767



