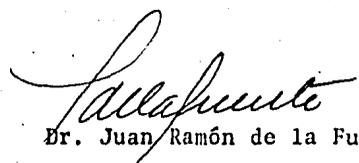


EFFECTO DEL LORAZEPAN

SOBRE LA

MEMORIA.



Dr. Juan Ramón de la Fuente.

Dr. Enrique Chávez León.

FALLA DE ORIGEN





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## EFECTO DEL LORAZEPAN SOBRE LA MEMORIA

### INTRODUCCION.

Las benzodiacepinas son útiles en padecimientos como la ansiedad, insomnio, epilepsia y cuadros de supresión etílica; también se usan como agentes preanestésicos.<sup>1</sup>

Su uso es amplio, aproximadamente el 97 % de los médicos las prescriben.

En 1973 el número de recetas, en los Estados Unidos, se estimó en 223. 2 millones.<sup>2</sup>

Si se tomara en cuenta el incremento observado de 1964 a 1972 en el número de prescripciones de benzodiacepinas, específicamente diazepam, pudiera concluirse que en 1984, toda la población de los Estados Unidos deberían de estarlo tomando.<sup>3</sup>

La primera benzodiacepina sintetizada fué el clordiazepóxido (Librium), en 1957. Desde entonces se han sintetizado un número importante de otros derivados. En los Estados Unidos, sólo se encuentran autorizadas por la FDA seis de ellas, pero aquí en México, existen en el mercado cuando menos catorce.

De acuerdo a su vida media de eliminación, se clasifican en benzodiacepinas de acción larga, intermedia a corta y ultracorta.

Los principales metabolitos activos de las benzodiacepinas de acción larga e intermedia, compartidos casi siempre, son el desmetildiazepam, el desalkildiazepam y el desmetilflunitrazepam.<sup>4</sup>

Las benzodiacepinas de vida media corta no tienen metabolitos. El triazolam posee al alfa-7-hidroxitriazolam.<sup>5</sup>

En el cuadro 1, se anotan las benzodiacepinas de acuerdo a su vida media, y sus principales metabolitos.

---

---

BENZODIACEPINAS

---

CLASIFICACION DE ACUERDO A VIDA MEDIA

---

LARGA	INTERMEDIA Y CORTA	ULTRACORTA	METABOLITOS
CLORODIAZEPOXIDO (5-30 horas)	NITRAZEPAM (15-38 horas)	TRIAZOLAM	DESMETILDIAZEPAM (36-200 horas)
DIAZEPAM (20-100 horas)	FLUNITRAZEPAM (20-30 horas)	MIDAZOLAM	DESALKILFLURAZEPAM (40-250 horas)
CLOBAZAM (12-60 horas)	ESTAZOLAM (10-30 horas)		7 ALFA HIDROXI TRIAZOLAM (2.1-10 horas)
CLORAZEPATO	BROMAZEPAM (10-20 horas)		
PRAZEPAM	ALPRAZOLAM (6-20 horas)		
	TEMAZEPAM (8-22 horas)		
	OXAZEPAM (4-15 horas)		

---

---

Las benzodiazepinas tienen efectos adversos, cuya frecuencia varía de 1.5 a 35 % de acuerdo a diferentes reportes.<sup>6</sup>

Un efecto colateral importante, es la alteración en la memoria que producen la mayoría de las benzodiazepinas.

Este efecto fué reportado por primera vez en la experiencia de los anesthesiólogos, que las utilizan como medicación preanestésica.<sup>7</sup>

Se trata de un efecto paradójico, pues es útil en esa circunstancia, pero adverso cuando se presenta en pacientes con alteraciones previas de memoria.

Esta alteración se ha investigado con el bromazepam,<sup>8</sup> el clorazepato,<sup>9,10</sup> el diazepam,<sup>11-15</sup> el flunitrazepam,<sup>16</sup> el flurazepam<sup>17</sup> el lorazepán,<sup>18-21</sup> el nitrazepam,<sup>16</sup> el triazolam,<sup>17</sup> sólo o en combinación con otros compuestos,<sup>22</sup> en forma aguda y crónica, en hombres y animales y por diversas vías.

El clorazepato es la única benzodiazepina que no ha mostrado poseer este efecto.<sup>9,10</sup>

Los resultados son consistentes en cuanto al efecto que tienen sobre la memoria anterógrada registrada a corto plazo, pero no sobre la registrada en forma inmediata.<sup>19</sup>

El Lorazepán ( cuadro 2), ha mostrado tener efecto sobre la memoria al ser administrado por vía oral e intravenosa. Este efecto se inicia, al administrarse por vía oral a los 30-40 minutos y dura 270 minutos; por vía intravenosa a los 20 minutos y dura hasta 3 horas.<sup>21</sup>

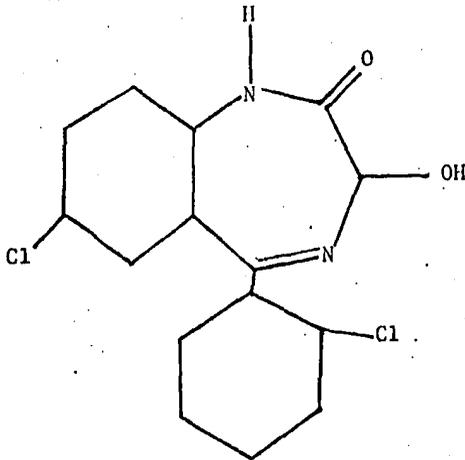
---

CUADRO 2

---

LORAZEPAN.

---



7- cloro- 5- (o- clorofenil)- 1, 3 dihidro- 3- hidroxil- 2- H- 1,4,  
benzodiazepina- 2- ona.

---

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

---

- DISPONIBILIDAD ORAL	93 ± 10 %
- EXCRECION URINARIA	1 %
- UNION A PROTEINAS	93 ± 2 %
- ACLARAMIENTO	1.1 ± 0.4 ml·min <sup>-1</sup> ·Kg <sup>-1</sup>
- VOLUMEN DE DISTRIBUCION	1.3 ± 0.2 L/Kg
- VIDA MEDIA	14 ± 5 horas
- NIVELES SANGUINEOS MAXIMOS	a las 2 horas.
- CONCENTRACION PLASMATICA	similar a los 90 minutos VO e IV.

---

La memoria puede ser clasificada en Memoria Retrógrada y Anterógrada de acuerdo a la presencia de un fenómeno, de la aplicación de un medicamento, etc.

Se considera que la memoria está constituida por tres fases:<sup>16</sup>

1. Fase de Registro.

Requiere atención y esfuerzo consciente para memorizar.

2. Fase de Almacenamiento.

Para la memoria a corto plazo, se refiere al material cuyo recuerdo se hace pocos segundos o pocos minutos después; para la memoria a largo plazo, al componente del sistema mnésico que da recuerdos relativamente permanentes o cuando menos duraderos.

Se cree que cada nueva información entra al substrato de la memoria a corto plazo, requiere cierto tiempo para su consolidación para ser registrada como memoria. Este proceso puede interrumpirse con información que distraiga.

3. Fase de Recuperación o Recuerdo.

Es la capacidad para llamar al material almacenado, memorizado, cuando se necesita. Los recuerdos pueden distorsionarse -- por la actitud e interés del individuo.

Una influencia adversa en la retención correcta de un evento, interpolada entre el almacenamiento y el recuerdo, se denomina interferencia retroactiva.<sup>16</sup> También existe la interferencia proactiva.<sup>24</sup>

Existe una prueba estructurada para la medición de la memoria en sus diversas formas, ideada por Wechsler en 1945.<sup>25</sup>

La Prueba de Memoria de Wechsler o Escala Clínica de Memoria de Wechsler consiste en siete subtest:

1. Información General e Información Personal.

Edad, fecha de nacimiento, nombre del presidente de la república, fecha de inicio de la guerra de independencia, capital de la República Mexicana.

2. Orientación Inmediata.

Año, mes, día, lugar y situación.

3. Control Mental.

Contar en sentido inverso del 20 al 1 en treinta segundos.

Recitar el alfabeto en treinta segundos.

Contar de tres en tres partiendo de uno hasta el cuarenta.

4. Memoria Lógica - Textos.

Se hacen dos relatos que contienen 24 y 22 puntos que deben ser recordados.

5. Memoria de Cifras.

Se dan de 3 a 9 cifras en orden progresivo que el sujeto tiene que repetir en el mismo orden, y posteriormente se dan de 2 a 8 cifras que el sujeto tiene que repetir pero en orden inverso.

6. Diseño de Dibujos.

Se presentan tres láminas, una de ellas con dos figuras, durante diez segundos cada una, que el sujeto tiene que recordar y representar en el papel.

7. Parejas de Palabras.

Se hacen tres presentaciones de una lista de diez parejas de palabras que tienen relación estrecha o lejana y posteriormente se presenta solo la primera palabra. El sujeto tiene que mencionar su pareja.

A cada prueba se le da una calificación parcial para poste--

riormente sumarlas y obtener una calificación total.

La calificación se hace de acuerdo a las normas establecidas por Wechsler.

#### OBJETIVO.

Hasta el momento la evidencia señala que las benzodiazepinas interfieren con los procesos de registro y/o consolidación, 17,22 aunque no ha podido descartarse que este efecto esté condicionado a la sedación que producen. 7-11, 19, 21, 26

El objetivo del estudio, fué determinar si existen alteraciones de la memoria inmediata, con la administración de 2 mg. de Lorazepan y si este efecto es independiente de la sedación que produce.

#### MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron catorce sujetos, voluntarios, sanos, sin antecedente de uso de psicofármacos, cuyos datos aparecen en el cuadro 3, a quienes se les pidió que durmieran regularmente ocho horas, no ingirieran bebidas alcohólicas, no tomaran café desde dos días antes y el día del estudio tomaran un desayuno ligero y sin lácteos.

Se les distribuyó al azar en dos grupos constituídos por siete sujetos cada uno.

El grupo 1 recibió 2 mg. de Lorazepan y el grupo 2 placebo, ambos por vía oral, administrándose en forma doble ciego.

La memoria se midió a través de la Prueba de Memoria de Wechsler. La sedación a través de la Velocidad de Ejecución en el Tapping Board, tomando en cuenta el número de golpes dados en períodos determinados de tiempo. 27

En cada sujeto se aplicó la Prueba de Memoria de Wechsler---

Forma 1, previamente descrita, a las 8:30 am.

A las 9:00 am ingirió el comprimido de lorazepan o placebo.

Dos horas después, cuando los niveles sanguíneos del medicamento son más altos, volvió a realizar la prueba de memoria.

Los resultados se anotaron en la siguiente hoja de registro:

INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

CLINICA DE ESTUDIOS ESPECIALES

Escala Clínica de Memoria de Wechsler

Forma 1

HOJA DE ANOTACIONES

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Escolaridad \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

Mano Dominante \_\_\_\_\_ Fecha de Exploración \_\_\_\_\_

Hora \_\_\_\_\_

Velocidad de Ejecución.-

Mano Derecha: Pre-----

Post-----

Mano Izquierda: Pre-----

Post-----

Calificación.-

Subtest I . -----

Subtest II -----

Subtest III -----

Subtest IV -----

Subtest V -----

Subtest VI -----

Subtest VII -----

Calificación Total -----

En cada ocasión, antes de aplicar la Prueba de Memoria de Wechsler se midió la Velocidad de Ejecución con ambas manos, primero la derecha y después la izquierda, a través del número de golpes que podía hacer con el dedo índice en un aparato de Tapping en cinco períodos de diez segundos cada uno, con quince segundos de intervalo.

La medición se realizó en un cubículo, sin interrupciones durante la prueba.

En el intervalo de dos horas, entre cada una de las pruebas, el sujeto desarrolló su actividad normal, absteniéndose de dormir y de fumar.

Los resultados se analizaron a través de la prueba t de Student y los rangos de Spearman, para la correlación entre la velocidad de ejecución y la calificación total de la Prueba de Memoria de Wechsler.

#### RESULTADOS.

No hubo diferencia en cuanto a edad, peso, talla y escolaridad entre los grupos (Cuadro 3).

#### Velocidad de Ejecución.

No hubo diferencia en la Velocidad de Ejecución, en la medición basal ni en la post tratamiento al comparar ambos grupos.

Sin embargo al comparar la velocidad de ejecución entre el registro basal y post tratamiento en el grupo 2 (Placebo), sí se observó un aumento significativo en el número de golpes dados después del placebo (Cuadro 4).

El grupo 1, que recibió lorazepan, no mostró un aumento significativo en el registro post tratamiento. (Gráficas I y II).

CUADRO 3

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
N	7	7	
SEXO	MASCULINO	MASCULINO	
EDAD	28.4 ± 2.2	28.4 ± 1.7	ns
PESO	62.1 ± 9.3	61.8 ± 10.1	ns
TALLA	170.4 ± 6.9	170.3 ± 4.8	ns
ESCOLARIDAD	18.5 ± 0.5	18.4 ± 0.5	ns

Edad = años.    Peso = Kg.    Talla = cm.    Escolaridad= años.

CUADRO 4

VELOCIDAD DE EJECUCION

BASAL

POST TRATAMIENTO

MANO DERECHA

GRUPO 1

GRUPO 2

GRUPO 1

GRUPO 2

56.8 ± 11.6

59.3 ± 4.3

56.7 ± 10.1

65.9 ± 9.4\*

MANO IZQUIERDA

50.8 ± 9.4

54.7 ± 5.5

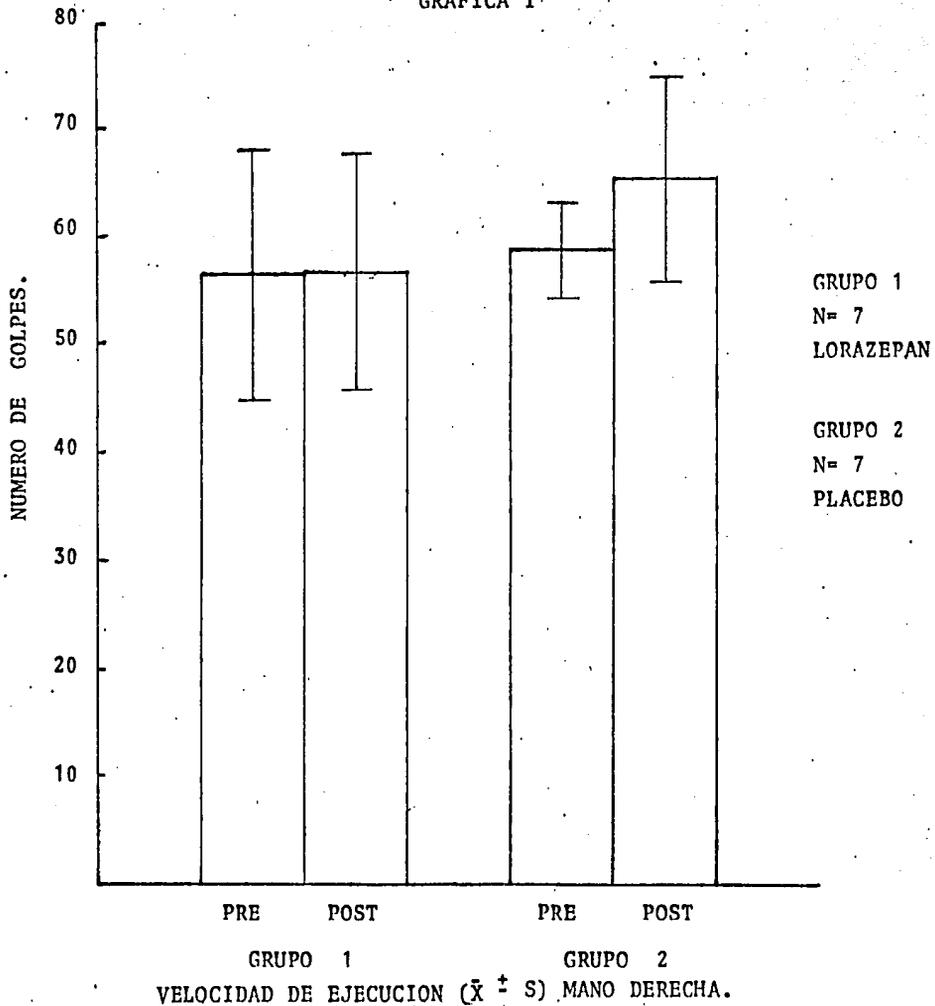
52.4 ± 6.4

57.7 ± 5.9

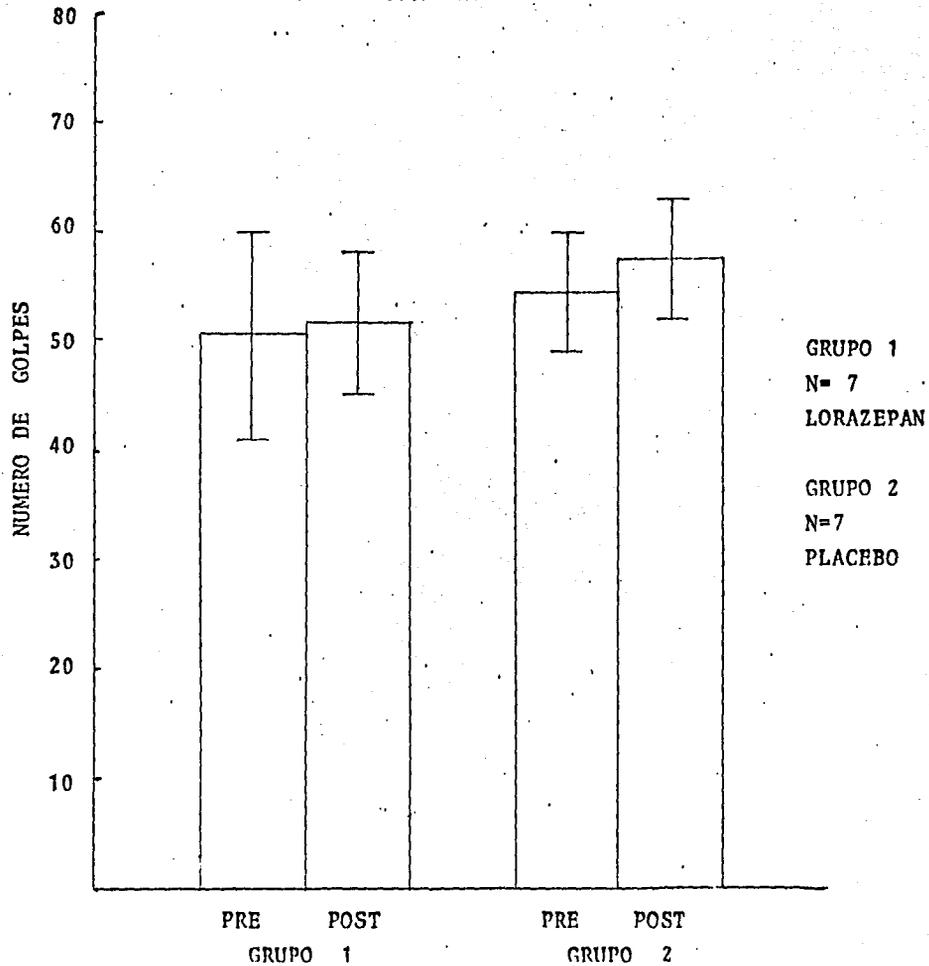
COMPARACION DE LA VELOCIDAD DE EJECUCION ENTRE LOS GRUPOS  
Y ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

\* Significativamente diferente ( $p < 0.05$ ) de la  
basal.

GRAFICA I



GRAFICA II



VELOCIDAD DE EJECUCION ( $\bar{x} \pm S$ ) MANO IZQUIERDA.

## Prueba de Memoria de Wechsler.

### Comparación entre grupos:

En el cuadro 5 se encuentran anotados los resultados de la calificación de la Prueba de Memoria de Wechsler por grupos, antes y después del tratamiento.

#### A) Calificación Basal.

Al comparar la calificación basal del Grupo 1 (lorazepán) -- con la del Grupo 2 (placebo), no se observó diferencia significativa en ninguno de los subtest, a excepción del subtest 6 (dibujos) en el que el Grupo 1 obtuvo una calificación significativamente mayor ( $p < 0.01$ ).

En la calificación total no hubo diferencia en el registro basal entre los grupos.

#### B) Calificación Post Tratamiento.

Al comparar los grupos, en el registro post tratamiento, el Grupo 2 tuvo calificaciones significativamente más altas en los subtest 3 (control mental), 4 (memoria lógica-textos), 5 (cifras) y 6 (dibujos).

En los subtest 1 (información personal y general), 2 (orientación) y 7 (parejas de palabras), no se observó diferencia entre los grupos.

En la calificación total, el Grupo 2 (placebo), obtuvo una calificación significativamente más alta que el Grupo 1 (lorazepán)

### Comparación Intragrupo.

En el cuadro 6 se analizan los resultados pre y post tratamiento de cada grupo.

CUADRO 5

CALIFICACION DE LA PRUEBA DE WECHSLER

SUBTEST	BASAL		POST TRATAMIENTO	
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 2
1. I. PERSONAL	5.7 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.4	6 $\pm$ 0
2. ORIENTACION	5.0 $\pm$ 0	4.8 $\pm$ 0.3	4.8 $\pm$ 0.3	5 $\pm$ 0
3. C. MENTAL	4.8 $\pm$ 1.0	5.5 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 1.0	7.1 $\pm$ 1.2 *
4. TEXTO	10.5 $\pm$ 1.9	11.2 $\pm$ 1.9	10.2 $\pm$ 1.5	16.5 $\pm$ 2.5 *
5. CIFRAS	9.7 $\pm$ 2.4	10.5 $\pm$ 1.1	9.5 $\pm$ 2.7	14 $\pm$ 1 *
6. DIBUJOS	13.2 $\pm$ 0.7	11.7 $\pm$ 1.1*	10 $\pm$ 1.7	14.5 $\pm$ 0.5 *
7. P. PALABRAS	19.5 $\pm$ 1.5	19.5 $\pm$ 1.1	20.7 $\pm$ 0.4	21 $\pm$ 0
C. TOTAL	68.5 $\pm$ 2.4	69.1 $\pm$ 4.3	66.2 $\pm$ 4.7	84.2 $\pm$ 4 *

COMPARACION ENTRE AMBOS GRUPOS

\* Significativamente distintos ( $p < 0.01$ ).

CUADRO 6

CALIFICACION DE LA PRUEBA DE WECHSLER

SUBTEST	GRUPO 1	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 2
	BASAL	POST T.	BASAL	POST T.
1. I. PERSONAL	5.7 ± 0.4	5.7 ± 0.4	5.5 ± 0.5	6 ± 0
2. ORIENTACION	5 ± 0	4.8 ± 0.3	4.8 ± 0.3	5 ± 0
3. C. MENTAL	4.8 ± 1	5.1 ± 1	5.5 ± 1.5	7.1 ± 1.2*
4. TEXTO	10.5 ± 1.9	10.2 ± 1.5	11.2 ± 1.9	16.5 ± 2.5*
5. CIFRAS	9.7 ± 2.4	9.5 ± 2.7	10.5 ± 1.1	14 ± 1*
6. DIBUJOS	13.2 ± 0.7	10 ± 1.7*	11.7 ± 1.1	14.5 ± 0.5*
7. P. PALABRAS	19.5 ± 1.5	20.7 ± 0.4	19.5 ± 1.1	21 ± 0
C. TOTAL	68.5 ± 2.4	66.2 ± 4.7	69.1 ± 4.3	84.2 ± 4*

COMPARACION DE LA PRUEBA DE MEMORIA DE WECHSLER ANTES Y DESPUES -  
DEL TRATAMIENTO EN CADA GRUPO.

\* Significativamente distintos. ( p < 0.01).

A) Grupo 1 (lorazepan):

El Grupo 1 no mostró diferencia en la calificación de base y la de post tratamiento en ninguno de los subtest, excepto en el 6 (dibujos) en el que el resultado fué significativamente menor al basal ( $p < 0.01$ ).

Al comparar las calificaciones totales pre y post tratamiento no se observaron diferencias significativas.

B) Grupo 2 (placebo):

El Grupo 2 mostró diferencia significativa entre la calificación basal y la de post tratamiento en los subtest 3 a 6 ( $p < 0.01$ )

Al comparar las calificaciones totales pre y post tratamiento se observó diferencia significativa, dada la puntuación más alta en la mayoría de los subtest en el registro post tratamiento.

Correlación entre la Velocidad de Ejecución y la Calificación de la Prueba de Memoria de Wechsler.

Dado que la velocidad de ejecución con la mano derecha fué significativamente mayor en el grupo que recibió placebo, se buscó establecer una correlación entre este aumento y una calificación mayor en la prueba de memoria y visceversa.

Se analizó la velocidad de ejecución con ambas manos y se correlacionó con la calificación total del Wechsler en ambos grupos. Para ésto se utilizó la Prueba de Rangos de Spearman, sin encontrar correlación significativa.

DISCUSION.

Aunque no existió diferencia en la velocidad de ejecución al comparar el Grupo 1 con el 2, si se observó un incremento significativo en el registro post tratamiento en este último grupo.

Este fenómeno puede estar relacionado con la sedación produ-

cida por el Lorazepán, que no se manifestó en una disminución en la velocidad de ejecución post tratamiento sino en la ausencia de un incremento substancial.

Ghoneim <sup>26</sup> encontró, utilizando la misma técnica, que había una mejoría en la ejecución psicomotora, medida a través del tiempo de reacción y la velocidad de ejecución con el tapping, con el uso de 10-20 mg de diazepam, explicandola a través de un fenómeno de aprendizaje. La ausencia de un incremento en la velocidad de ejecución hablaría de que el lorazepan impidió el aprendizaje.

Una explicación más simple, es que es más bien producto de la sedación, que condicionó enlentecimiento psicomotor, lo que impidió se utilizara la reserva motora que el Grupo 2 sí mostró.

El hecho de que no exista correlación entre un aumento en la velocidad de ejecución y una calificación mayor en el Wechsler y viceversa, una disminución de la primera correlacione con una calificación menor, apoya la idea de que las alteraciones de memoria son independientes de la sedación. Panditt <sup>20</sup> no encontró correlación entre la alteración de memoria y la sensación subjetiva, medida a través de una escala de sedación.

La calificación inicial en el subtest 6 obtenida por el Grupo 1, que fué significativamente mayor que la basal del Grupo 2 fué producto del azar.

El incremento en la calificación de los subtest 3 a 6 por parte del Grupo 2 se debe al aprendizaje, ya que estuvieron expuestos al estímulo en dos ocasiones.

Los otros subtest pudieron no mostrar su utilidad debido a la facilidad que tenían para ser resueltos adecuadamente.

La calificación total más alta del Grupo 2 se debió a que en general los sujetos tuvieron calificaciones mayores en los dife-

rentes subtest y no tanto porque el Grupo 1 mostrara fallas en otros subtest, además del 6.

La calificación post tratamiento del subtest 6, inferior al registro basal del mismo grupo y al registro post tratamiento del Grupo 2, apoya la hipótesis de que el lorazepán afecta la memoria inmediata, en este caso la memoria visual, y que este efecto es independiente de la sedación, pues ningún otro subtest mostró un decremento en el registro post tratamiento.

Esta alteración fué importante pues a pesar de utilizar la misma prueba, la práctica no enmascaró el efecto de la droga.

Esta observación ya había sido reportada por otros autores. Brown<sup>15</sup> no observó alteración alguna en la memoria inmediata. --- Scharf<sup>19</sup> utilizando listas categorizadas, para medir memoria inmediata y tardía, pero auditiva, no observó alteración en la primera. Sin embargo con una muestra mayor posteriormente encontró que existen alteraciones en la memoria inmediata.

Otros autores han observado alteraciones en la memoria auditiva medida inmediatamente<sup>18</sup> o a detalles de eventos.<sup>17</sup>

La mayoría de los estudios, por no decir todos, utilizan diferentes instrumentos de medición (eventos, textos, fotografías, figuras, listas categorizadas y no categorizadas, dígitos), que en ocasiones resultan poco útiles y que siempre dificultan el establecer comparaciones entre los estudios. El uso de un instrumento validado, como es la Escala Clínica de Memoria de Wechsler, en la que se engloban memoria visual, auditiva, lógica, automática y asociativa y que posee criterios rígidos para su calificación permitiría, con cierta confianza, establecer la existencia de altera

ciones en la memoria condicionadas al uso de fármacos, dado que permite la investigación detallada de los estímulos que se le presentan al sujeto.

La alteración en la memoria no tiene explicación clara, más que quizá a través de la sedación que se produce con el uso de las benzodiazepinas. Sin embargo si se toma en cuenta que las benzodiazepinas poseen efectos anticolinérgicos, éstos pudieran estar relacionados con la alteración mnésica.

El efecto anticolinérgico de las benzodiazepinas se evidencia a través de los siguientes hechos:

1. Su uso puede ocasionar empeoramiento del glaucoma. De hecho es una contraindicación.
2. Los efectos indeseables inducidos por el lorazepán, como la excitación y el delirium, responden al agonista colinérgico fi sostigmina.<sup>29</sup>
3. El diazepam, a dosis altas, produce en ratones, aumento en los niveles de acetilcolina, sin que se afecten los de la colina, la actividad de la colina acetiltransferasa ni de la acetilcolinesterasa. Esto se explica por un bloqueo en la liberación de la acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas pre-ganglionares.<sup>30</sup>

También existe evidencia en contra, acerca de que sea el efecto anticolinérgico el responsable de la alteración de la memoria. Ghoneim, en 1977, al comparar el efecto de la escopolamina y el diazepam sobre la memoria se sujetos sanos, les aplicó fisostigmina, observando que el efecto producido por la escopolamina se corregía, no así el producido por el diazepam. El propone que es a través de la depresión relativamente selectiva del sistema lim-

bico por lo que se producen las alteraciones en la memoria. 29

Una explicación alterantiva sería el que las benzodicepinas, a través de su efecto sobre el GABA, alteran la liberación de la vasopresina, hormona que se encuentra relacionada con el proceso de memoria. 31

La liberación de vasopresina se estimula al administrar antagonistas del GABA como la picrotoxina, la bicuculina, la tubocuarina, el pentilentetrazol y la estriknina, lo que ha llevado a postular que el GABA inhibe su liberación.

La aplicación de GABA, en gatos, a nivel de la unión bulbo - medular disminuye o evita la liberación de vasopresina. 32

El aumento en la actividad gabaérgica producida por las benzodicepinas, disminuye la liberación de vasopresina, lo que condicionaría la alteración de memoria.

#### CONCLUSIONES.-

1. La Prueba de Memoria de Wechsler es útil para el registro de las alteraciones mnésicas producidas por el lorazepan y probablemente para otros fármacos.
2. Los subtest 1,2 y 7 tienen utilidad limitada.
3. El lorazepan produjo alteraciones en la memoria anterógrada registrada en forma inmediata, a las dos horas, cuando los niveles sanguíneos del medicamento son más altos.
4. La memoria que se encontró alterada fué la visual.
5. No se encontró correlación entre el grado de sedación, medido indirectamente con la velocidad de ejecución y la alteración en la memoria.
6. La alteración en la memoria puede deberse a un defecto en

el registro o en el almacenamiento.

7. La alteración de memoria producida por el lorazepan, puede deberse a un efecto sobre el sistema colinérgico, al bloqueo de la liberación de vasopresina, a ambos, o a --- otros factores aún no determinados.

Dr Enrique Chávez León  
Instituto Mexicano de Psiquiatría.  
15 de Noviembre de 1984.

BIBLIOGRAFIA.

1. Greenblatt D.J, Shader R.R, Abernethy D.R.:  
Current Status of Benzodiazepines.  
The New England Journal of Medicine 309 (7): 410-416, 1983
2. Dickels K.: Are Benzodiazepines Overused and Abused?  
British Journal of Clinical Pharmacology 11: 71S-83S, 1981
3. Hollister L.E.: Benzodiazepines, an Overview.  
British Journal of Clinical Pharmacology 11: 117S-119S, 1981
4. Harvey S.C.:Hypnotics and Sedatives en Gillman A.G,Goodman L.  
S, Gillman A. Eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics  
New York. McMillan 1980.
5. Greenblatt D.J.: Benzodiazepines: A Summary of Pharmacokinetic Properties.  
British Journal of Clinical Pharmacology 11: 11S-16S, 1981
6. Kramer M.S.:Difficulties in Assessing the Adverse Effects of  
Drugs.  
British Journal of Clinical Pharmacology 11: 105S-110S, 1981
7. Pandit S, Dundee J.W.: Preoperative Amnesia. The Incidence -  
Following the Intramuscular Injection of Commonly Used Preme  
dicants.  
Anaesthesia 25: 493-498, 1970.
8. Bixler E.O, Scharf M.B, Soldatos C.R.: Effects of Hypnotics-  
Drugs on Memory.  
Life Science 25 (16): 1379-1388, 1979.
9. Healey M.: Effects of Clorazepate, Diazepam, Lorazepam and -  
Placebo on Human Memory.  
Journal of Clinical Psychiatry 44 (12): 436-439, 1983.

10. Scharf M.B.: Differential Amnestic Properties of Short and - Long Acting Benzodiazepines.  
Journal of Clinical Psychiatry 45 (2): 51-53, 1984.
11. McKay A.C, Dundee Y.W.: Effect of Oral Benzodiazepines on Memory.  
British Journal of Anaesthesia 52: 1247-1257, 1980.
12. Burton A.J.: Recalled Apprehension After Premedication with Lorazepam.  
Anaesthesia 37: 1019-1021, 1982.
13. Hartley L.R, Spencer J, Williamson J.: Anxiety, Diazepam and Retrieval from Semantic Memory.  
Psychopharmacology 76: 291-293, 1982.
14. Cassone M.C, Mourenco L.: Action of Thyroid Hormones, Diazepam Caffeine and Amitriptyline on Memory Decay.  
Life Science 29:1983-1988, 1981.
15. Brown J.: A Comparison Between TVansient Amnemas Induced by Two Drugs and Amnesia of Organic Origen.  
Neuropsychologia 20 (1): 55-68, 1982.
16. Fossen A.: Effects of Hypnotics on Memory.  
Pharmacology 27 Supp 2: 116-126, 1983.
17. Roth T, Hartse K.M? Saab P.G, Piccione P.M, Kramer M.: The - Effects of Fluorazepam, Lorazepam and Triazolam on Sleep and Memory.  
Psychopharmacology 70:231-237, 1980.
18. Blitt C.D, Petty W.C, Wright W.A.: Clinical Evaluation of In- jectable Lorazepam as a Premedicant. The Effect on Recall.  
Anesthesia and Analgesia 55 (4): 522-525, 1976.

19. Scharf M.B.: Anterograde Amnesia with Oral Lorazepam. *Journal of Clinical Psychiatry* 44: 362-364, 1983.
20. Pandit S.K, Heisterkamp D.V, Cohen P.J.: Further Studies of - the Antirecall Effect of Lorazepam. *Anaesthesiology* 45(5): 495-500, 1976.
21. Taub, H. A. and B. Senberg, L.: An Evaluation of Memory Under Regional Anaesthesia with in Lorazepam as Premedicant Anesthesia and Analgesia 55(3): 368-373, 1976.
22. Rochars, T.: Effects of Hypnotics on Memory. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 3(5): 310-315, 1983.
23. Kyriakopoulos, A. A., Greenblatt, D. J. and Shader, R. E.: Clinical Pharmacokinetics of Lorazepam: A review. *Journal of Clinical Psychiatry* 39: 16-23, 1978.
24. Luria, A. R.: El cerebro en acción. Barcelona 2a. Edición Editorial Fontanella 1979: 277-299.
25. Wechsler, D.: A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *Journal of Psychology* 19: 87-95, 1945.
26. Ghoneim, M. M.: Memory and Performance Effects of Single and Three Week Administration of Diazepam. *Psychopharmacology* 73: 147-151, 1981.
27. Hendler, N.: A comparison of Cognitive Impairment Due to Benzodiazepines and to Narcotics. *American Journal of Psychiatry* 137: 828-830, 1980.
28. Liljequist, R.; Palva, E. and Linoila, M.: Effects on Learning and Memory of 2-Week Treatments with Chlordiazepoxide Lactam, N-Desmethyldiazepam, Oxazepam and Methyloxazepam, Alone or in Combination with Alcohol. *Int. Pharmacopsychiatry* 14: 190-198, 1979.

29. Ghoneim, M. M. and Melwaldt, S. P.: Effects of Diazepam Scopolamine on Storage Retrieval and Organizational Processes in Neurology. *Psychopharmacologia* 44: 257-262, 1975.
30. Consolo, S.; Ladinsky, L.; Peria and Garattini, S.: Effect of Diazepam on Mouse Whole Brain and Brain Area Acetylcholine and Choline Levels. *European Journal of Pharmacology* 27: 266-268, 1974.
31. Weingartner, H.; Goldp, Ballenger, J. C.; Samllberg, S.; Summers, K.; Rubinow, D. R.; Post, R. M. y Goodwin, F. u: Effect of Vasopressin on Human Memory Functions. *Science* 211: 601-603, 1981.
32. DePendis, Z. U.: GABA and Endocrine Regulation-Relation to Neurologic-Psychiatric Disorders. *Neurochemical International* 6(1): 1-16, 1984.