

**UCLV**  
Universidad Central  
"Marta Abreu" de Las Villas



**FQF**  
Facultad de  
Química y Farmacia

**Departamento de  
Farmacia**

## **TRABAJO DE DIPLOMA**

Estudio de prescripción-indicación del clonazepam en  
atención primaria de salud

**Autor:**

Musa Mustafa Ahmed

**Tutores:**

Dr.C. Dany Siverio Mota

MSc. Eliezer Alemán Fernández

Santa Clara, 2023

Copyright©UCLV

**UCLV**  
Universidad Central  
"Marta Abreu" de Las Villas



**FQF**  
Facultad de  
Química y Farmacia

**Pharmacy  
Department**

## **DIPLOMA THESIS**

Prescription-indication study of clonazepam in  
primary health care

**Author:**

Musa Mustafa Ahmed

**Thesis director:**

Dr.C. Dany Siverio Mota

MSc. Eliezer Alemán Fernández

Santa Clara, 2023  
Copyright©UCLV

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubián” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

**Atribución- No Comercial- Compartir Igual**



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



ANEXO ACTA DE CONFORMIDAD PARA ESTUDIANTES DE PREGRADO  
Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas

ACTA DE CONFORMIDAD

Por una parte: Husa Mustafa Ahmad estudiante de la carrera de: Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas en la facultad de Química y farmacia, en lo adelante **EL ESTUDIANTE**. Con número de identidad permanente: \_\_\_\_\_ o pasaporte: 137117170. Y por otra parte: Liliana Vicet Muro Jefe del Departamento Docente de: Farmacia en la ya mencionada facultad, en lo adelante **EL JEFE DE DEPARTAMENTO**, y Dany Sureda Rota y Eliotor Almirán Fernández profesor(es) encargado(s) de tuturar el Trabajo de Diploma **DEL ESTUDIANTE**, en lo adelante **EL TUTOR**.

Reconocen que:

- I. **A EL ESTUDIANTE** se le ha aprobado como tema de investigación para su Trabajo de Diploma el titulado: Estudio de prescripción - Indicación del Clonazepam en atención primaria de salud
- II. **EL ESTUDIANTE** no divulgará información concerniente a la investigación, tanto durante el desarrollo como tras la culminación de esta sin la debida autorización **DEL TUTOR** o **EL JEFE DE DEPARTAMENTO**.
- III. Que el Trabajo de Diploma fruto de la labor investigativa **DEL ESTUDIANTE** y la asesoría **DEL TUTOR**, resulta de **TITULARIDAD EXCLUSIVA** de la Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas.
- IV. **EL ESTUDIANTE** una vez aprobada su tesis para la defensa, depositará una copia electrónica de la misma en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas.
- V. A partir de la defensa y aprobación del Trabajo de Diploma, la publicación total, parcial o la elaboración de cualquier obra que se derive de esta investigación por parte **DEL ESTUDIANTE**, contará con la coautoría **DEL TUTOR** y viceversa, resultando de referencia obligada esta obra en cualquier otra que se elabore. El incumplimiento de esta cláusula, puede llevar consigo el inicio de procesos de plagio. Todo lo anterior de acuerdo a la normativa de Derecho de Autor vigente en Cuba.

Y para que así conste se firma la presente en la Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, a los 8 días del mes de Diciembre del año 2023.

EL ESTUDIANTE

Husa Mustafa Ahmad  
TUTOR



Jefe de Departamento

Liliana Vicet Muro  
TUTOR

Exergo

*“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero...  
¡qué importa! Hay que perseverar  
y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que  
sentirse dotado para realizar  
alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste  
lo que cueste”*

**Marie Curie (1867-1934)**

# Dedicatoria

*A mis padres y mis hermanos que son los pilares  
fundamentales de mi vida.*

# Agradecimientos

*Doy gracias a Dios por darme la fuerza,*

*Gracias a mi familia por estar siempre allí en las buenas y en las malas,*

*Gracias a mi tutores Dany Siverio Mota y Eliezer Alemán Fernández por soportarme en el proceso de la tesis,*

*Gracias a los profesores de la carrera por la información que me aportaron durante los años de la carrera*

*Y por último gracias a mis amigos que siempre están allí en las buenas y las malas.*

***Muchas gracias.***

# Resumen

## RESUMEN

Las benzodiacepinas son fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsionantes, amnésicos y miorelajantes. De ellas el clonazepam se destaca por sus efectos antiepilépticos y es altamente efectivo en desórdenes de ansiedad. Sin embargo, a pesar de los riesgos asociados a su uso, existe una elevada prescripción del fármaco en atención primaria de salud. La presente investigación tuvo como objetivo caracterizar la prescripción del clonazepam en la farmacia comunitaria 672 del municipio de Santa Clara, Villa Clara. Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, que corresponde con un estudio de utilización de medicamentos del tipo prescripción-indicación. Se consultaron los certificados médicos de los pacientes con prescripción del medicamento clonazepam tabletas de 1 mg. En la muestra de estudio se observó que la mayoría de los pacientes pertenecieron al sexo femenino y al grupo etario adulto mayor. Las principales indicaciones estuvieron relacionados con los trastornos de ansiedad y epilepsia, prevaleciendo la dosis de 3 mg/día en todos los grupos etarios. Los patrones de prescripción resultaron similares para la totalidad de los consultorios médicos de familia de familia pertenecientes al área de salud con énfasis en la utilización del clonazepam para tratamientos en el adulto mayor. A partir de estos resultados se debe desarrollar una estrategia educativa a pacientes del área para incrementar el conocimiento sobre el uso de fármacos en este grupo poblacional.

**Palabras claves:** clonazepam, benzodiacepinas, estudio prescripción-indicación.

# Abstract

## **ABSTRACT**

Benzodiazepines are drugs that act on the central nervous system with sedative, hypnotic, anxiolytic, anticonvulsant, amnesic and muscle relaxant effects. Of them, clonazepam stands out for its antiepileptic effects and is highly effective in any anxiety disorder. However, despite the risks associated with its use, there is a high prescription of the drug in primary health care. The objective of this research was to characterize the prescription of clonazepam in the community pharmacy 672 of the municipality of Santa Clara, Villa Clara. An observational, descriptive and retrospective study was developed, which corresponds to a study of the use of medications, prescription-indication type. The medical certificates of patients prescribed the drug clonazepam 1 mg tablets were consulted. In the study sample, was observed that the majority of patients belonged to the female sex and the older adult age group. The main indications were related to anxiety disorders and epilepsy, with the dose of 3 mg/day prevailing in all age groups. Prescription patterns were similar for all family doctor offices belonging to the health area with emphasis on the use of clonazepam for treatments in the elderly. Based on these results, an educational strategy should be developed for patients in the area to increase knowledge about the use of drugs in this population group.

Keywords: clonazepam, benzodiazepines, prescription-indication study.

# Índice

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>CAPÍTULO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	4
<b>1.1. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central</b> .....	4
1.1.1. Historia de las benzodiazepinas .....	4
1.1.2. Estructura química.....	5
1.1.3. Clasificación .....	6
1.1.4. Indicaciones de las benzodiazepinas .....	6
1.1.5 Farmacología y farmacocinética de las benzodiazepinas .....	7
1.1.6. Reacciones adversas de las benzodiazepinas .....	8
1.1.7. Interacciones farmacológicas del grupo .....	8
<b>1.2. Clonazepam</b> .....	9
1.2.1. Historia.....	9
1.2.2. Estructura química.....	9
1.2.3. Indicaciones .....	10
1.2.4. Dosificación .....	10
1.2.5. Farmacocinética .....	11
1.2.6. Reacciones adversas .....	11
1.2.7. Interacciones farmacológicas.....	12
<b>1.3. Estudios de utilización de medicamentos</b> .....	13
1.3.1. Objetivo de los estudios de utilización de medicamentos .....	13
1.3.2. Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos.....	13
1.3.3. Estudios de prescripción-indicación. Objetivo .....	15
1.3.3.1. Estudios de prescripción-indicación para benzodiazepinas.....	15
<b>CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	17

<b>2.1. Tipo de estudio</b> .....	17
<b>2.2. Universo y muestra</b> .....	17
<b>2.3. Criterios de elegibilidad</b> .....	17
<b>2.4. Recopilación de datos sobre los pacientes</b> .....	17
<b>2.5. Operacionalización de las variables</b> .....	17
<b>2.6. Análisis estadísticos de los datos</b> .....	19
<b>2.7. Consideraciones éticas</b> .....	19
<b>CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	20
<b>3.1. Caracterización sociodemográfica de la muestra de estudio</b> .....	20
<b>3.2. Patrones de prescripción para el clonazepam</b> .....	21
<b>3.3. Prescripción del clonazepam por consultorios médicos</b> .....	28
<b>3.4. Consideraciones finales</b> .....	29
<b>CONCLUSIONES</b> .....	31
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	32
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	38

# Introducción

## **INTRODUCCIÓN**

A mediados del siglo XX, la Medicina apenas disponía de tratamientos eficaces para las enfermedades mentales; mientras, se buscaba la acción sedativa de diferentes sustancias. Inicialmente se utilizaban las sales de bromo, el paraldehído y el hidrato del cloral con estos fines. En 1903 comenzó a emplearse el ácido dietilbarbitúrico y sus derivados que pronto llenaron los centros de alienados y hospitales psiquiátricos. Sin embargo, los efectos secundarios y las sobredosis obligaron a los laboratorios farmacéuticos a seguir investigando en nuevos fármacos. <sup>[1]</sup>

La década de los años cincuenta del siglo XX fue fundamental en el descubrimiento de nuevos medicamentos de gran eficacia. Uno de los protagonistas de esta historia fue Leo Henryk Sternbach, quién estaba convencido de que los compuestos que creó mejoraban la vida de las personas y supusieron una contribución importante al éxito de los Laboratorios Roche. Llegó a patentar unos doscientos cincuenta medicamentos practicando la ciencia y el arte de la química. <sup>[2]</sup>

A Sternbach, quien descubrió las benzodiazepinas (BZDs) junto a sus colegas Lowell Randall y Earl Reeder, se le atribuye el mérito de haber mejorado la calidad de vida de millones de personas, gracias a los tranquilizantes que permitían dormir y reducir los desórdenes de ansiedad. De las BZDs salieron inicialmente dos medicamentos, el Librium® (clodiazepóxido) y el Valium® (diazepam), que se revelaron más eficaces y con menos efectos secundarios que los que existían hasta ese momento en el mercado para reducir el estrés y la ansiedad. <sup>[3]</sup>

Los primeros benzodiazepínicos surgieron en la década 1950, siendo el clordiazepóxido el primero en ser sintetizado y lanzado al mercado en 1960. Los benzodiazepínicos tienen en común un anillo de benceno fundido a un anillo diazepínico de siete miembros. Ellos sustituyeron a los barbitúricos porque son considerados más seguros, poseen mayor índice terapéutico, presentan mayor eficacia y mayor margen de seguridad. <sup>[4]</sup>

Las acciones de las BZDs son varias, pero se destaca la ansiolítica. Sin embargo, existen fármacos como el clonazepam que permiten su uso por vía oral para el

tratamiento de las epilepsias, como resultado de su acción reductora de la actividad eléctrica anormal en el cerebro. [5]

El clonazepam presenta diversidad de acciones farmacológicas, típicas de las BZD: sedante, hipnótica, anticonvulsivante, relajante muscular y antipánico; sin embargo, destaca por su eficacia como anticonvulsivante. Es eficaz en la prevención de las ausencias, convulsiones del pequeño mal (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones acinéticas y mioclónicas y mioclonía nocturna. Queda así reservado para el tratamiento de las convulsiones mioclónicas refractarias a otros tratamientos.

Sus características farmacocinéticas de vida media de eliminación de 30 a 40 horas y su farmacodinamia repercuten de forma positiva en la adherencia al tratamiento y cumplimiento de las pautas terapéuticas por los pacientes, logrando la efectividad del tratamiento y la funcionalidad del individuo junto a un aumento de su calidad de vida.

Dentro de los diversos efectos negativos que emergen del uso inapropiado de BZDs (sea por errores en la prescripción o la automedicación) se encuentran la sedación, ataxia, vértigo, descoordinación motora y mayor riesgo de caídas, entre otras. Se plantea que el uso a corto plazo provoca síntomas como mareos, dolores de cabeza, náuseas y taquicardia y el uso a largo plazo se asocia con ansiedad, fatiga, sueño y estados del ánimo irritables. Por estas razones no se aconseja su uso de forma rutinaria. [5]

De acuerdo con los Criterios de Beers y los Criterios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*, por sus siglas en inglés) / START (*Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment*, por sus siglas en inglés) indican que al ser el clonazepam una BZD con un tiempo de vida media largo presenta un mayor riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida del equilibrio y caídas. [5c] Estos últimos, desde su publicación inicial, han sido ampliamente difundidos y validados en muchos países de varios continentes y en diferentes niveles de asistencia sanitaria (atención primaria, secundaria, residencias). Su aplicación en la revisión del tratamiento farmacológico de

pacientes mayores ha encontrado que son superiores a los Criterios de Beers en detectar y prevenir eventos adversos y reacciones adversas a medicamentos. [6]

A pesar de los riesgos asociados al uso de BZDs, existe una elevada prescripción de estas, específicamente del clonazepam, en la población perteneciente a la Farmacia Comunitaria 672 del municipio Santa Clara.

Es por ello que a partir del nivel de desconocimiento de la relación entre la prescripción del clonazepam y sus indicaciones en esta población urbana, se plantea el siguiente **problema científico**:

¿Cómo se caracteriza la prescripción del clonazepam para los pacientes inscritos en la farmacia comunitaria 672 del municipio de Santa Clara?

**Hipótesis:**

Si se caracteriza la prescripción del clonazepam para los pacientes inscritos en la farmacia comunitaria 672 del municipio de Santa Clara se podrá mejorar su dispensación.

Teniendo en cuenta lo abordado anteriormente se estableció como objetivo general de la investigación: Caracterizar la prescripción del clonazepam en la farmacia comunitaria 672 del municipio de Santa Clara.

Como objetivos específicos se plantean:

1. Caracterizar la muestra de estudio desde el punto de vista sociodemográfico.
2. Identificar patrones de prescripción del clonazepam en los pacientes inscritos en la farmacia comunitaria.
3. Comparar la prescripción del clonazepam entre los consultorios que tributan a la farmacia comunitaria.

# Revisión Bibliográfica

## **CAPÍTULO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central**

#### **1.1.1. Historia de las benzodiazepinas**

Los fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) fueron de los primeros en ser descubiertos por los humanos primitivos, y siguen siendo el grupo más utilizado de agentes farmacológicos. Éstos incluyen medicamentos utilizados para tratar una amplia gama de afecciones neurológicas y psiquiátricas, así como medicamentos que alivian el dolor, suprimen las náuseas y reducen la fiebre, entre otros síntomas. [6]

Debido a su complejidad, los mecanismos por los cuales diversos medicamentos actúan en el sistema nervioso central no siempre se han entendido claramente. En las últimas décadas, sin embargo, se han logrado avances espectaculares en la metodología de la farmacología del SNC. Ahora es posible estudiar la acción de un fármaco en las neuronas individuales, e incluso en los receptores individuales dentro de las sinapsis. La información obtenida de dichos estudios es la base de varios desarrollos importantes en los estudios del SNC. En primer lugar, está claro que casi todos los medicamentos con efectos en el SNC actúan sobre receptores específicos que modulan la transmisión sináptica. Mientras que algunos agentes como los anestésicos generales y el alcohol pueden tener acciones inespecíficas en las membranas (aunque estas excepciones no son totalmente aceptadas), incluso estas acciones no mediadas por receptores dan como resultado alteraciones demostrables en la transmisión sináptica. [7]

En segundo lugar, los medicamentos se encuentran entre las herramientas más valiosas para estudiar la función del sistema nervioso central, desde comprender el mecanismo de las convulsiones, hasta establecer la memoria a largo plazo. Los dos agonistas que imitan los transmisores naturales (y en muchos casos son más selectivos que las sustancias endógenas) y los antagonistas, son extremadamente útiles en tales estudios. [8]

Tercero, desentrañar las acciones de los medicamentos con eficacia clínica conocida, ha llevado a algunas de las hipótesis más fructíferas con respecto a los mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, la información sobre la acción de los

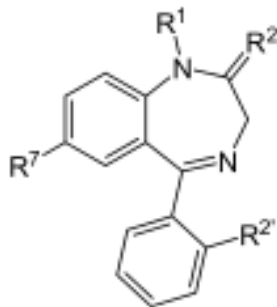
fármacos antipsicóticos en los receptores de dopamina ha proporcionado la base para importantes hipótesis con respecto a la fisiopatología de la esquizofrenia. Los estudios de los efectos de una variedad de agonistas y antagonistas sobre los receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) han dado lugar a nuevos conceptos relacionados con la fisiopatología de enfermedades, incluida la ansiedad y la epilepsia. [9]

Una apreciación completa de los efectos de un fármaco en el SNC requiere una comprensión de los múltiples niveles de organización del cerebro, desde los genes hasta los circuitos y el comportamiento. [10]

En 1957 fue sintetizada la primera BZD, el clordiazepóxido. El fármaco mostró marcadas propiedades anticonvulsivas, sedantes y miorelajantes. Desde entonces se han sintetizado más de dos mil compuestos, de los cuales alrededor de treinta se encuentran disponibles en el mercado. Este grupo de fármacos, las BZDs, ha desplazado casi completamente el uso de otras sustancias para el tratamiento de los síntomas y los trastornos de ansiedad, como los barbitúricos o el meprobamato, debido principalmente a sus excelentes efectos clínicos, su buena tolerabilidad y a su bajo nivel de efectos adversos. [11]

### 1.1.2. Estructura química

El término BZD se refiere a la porción en la estructura química de estos medicamentos compuestos por el anillo de benceno unido a otro anillo de siete miembros heterocíclicos llamado diazepina. [12] En la figura 1.1 se muestra la estructura química general de las BZDs.



**Figura 1.1.** Estructura química general de las benzodiazepinas.

### 1.1.3. Clasificación

En función de su vida media, tiempo que tarda el fármaco en ser eliminado del organismo, y por tanto tiempo en el que resulta activo, las BZDs se clasifican en [13]:

- BZDs de vida media corta: midazolam, alprazolam, bentazolam, brotizolam, clotiazepam, etc.
- BZDs de vida media intermedia: clonazepam, lorazepam, lormetazepam, bromazepam, flunitrazepam, ketazolam, etc.
- BZDs de vida media larga: diazepam, clorazepato dipotásico, clordiazepóxido, clobazam, flurazepam, etc.

A partir del conocimiento del tiempo de vida media de las BZDs se puede seleccionar el fármaco más adecuado en función del diagnóstico y el patrón propio del paciente en cuanto a síntomas de ansiedad.

Según su potencia se clasifican en:

- Potentes: clonazepam y alprazolam
- Mediana potencia: diazepam, lorazepam y midazolam
- Baja potencia: oxazepam

### 1.1.4. Indicaciones de las benzodiacepinas

Las BZDs tienen un efecto sedante y tranquilizante. Su administración está indicada en ansiedad generalizada, agitación psicomotora, irritabilidad, exceso de preocupación, nerviosismo, tensión muscular, crisis de ansiedad y trastornos de angustia. [14]

El consumo de estos fármacos como ansiolíticos es muy elevado. La identificación de términos como «tensión» o «estrés» y su implicación no siempre justificada en la patogenia o en la expresión de enfermedades orgánicas han estimulado su empleo a menudo excesivo. La principal ventaja clínica de las BZDs en esta indicación es la inmediatez de la respuesta en contraposición con el efecto retardado de la buspirona y los antidepresivos. Prácticamente todas las BZDs presentan la misma eficacia, pero el modo de utilizarlas varía en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Por eso es preciso ajustar el tipo de BZD y su dosis a la forma clínica y la

gravedad del cuadro ansioso. En la ansiedad moderada, esporádica o reactiva no son más útiles que el placebo. Se afirma que el alprazolam tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas.<sup>[15]</sup>

En cuanto al tipo de BZD, con las de acción corta o media, si la dosis no es elevada, hay menos peligro de sedación y de acumulación, pero hay que administrarla dos o tres veces al día si se quiere mantener permanente el efecto ansiolítico. Con las de acción prolongada basta una sola dosis al día, pero se tardará de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable. En el anciano, la enfermedad hepática o en pacientes tratados con fármacos que reducen el metabolismo oxidativo están indicadas las BZDs de eliminación rápida.<sup>[16]</sup>

### **1.1.5 Farmacología y farmacocinética de las benzodiazepinas**

Las BZDs actúan a nivel de las regiones límbicas, talámica e hipotalámica del cerebro produciendo sedación, hipnosis, relajación muscular, actividad anticonvulsivante y coma. Los efectos farmacológicos se deben al efecto del GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Al interactuar alostéricamente los receptores benzodiazepínicos con los receptores gabaérgicos, se potencia el efecto del GABA con las correspondientes inhibiciones del sistema reticular ascendente. Las BZDs bloquean además los efectos corticales y límbicos que tienen lugar al estimular las vías reticulares.<sup>[17]</sup>

Las BZDs se absorben bien por vía oral, con diferencias en la rapidez según el grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente debido a su liposolubilidad y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el tiempo máximo dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Por vía intramuscular, la mayoría de estos fármacos y en particular el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo. Las que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam. Se unen en elevada proporción al sitio II de la albúmina humana, y la fracción libre es independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados. Las BZDs sufren un proceso de distribución

desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental. Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces durante los primeros 30 min. En el caso de BZDs muy liposolubles, y en particular por vía intravenosa, el tiempo de vida media de eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única. Se puede dar incluso la paradoja de que la duración de un determinado efecto sea menor para una con semivida más larga que otra. [18]

#### **1.1.6. Reacciones adversas de las benzodiazepinas**

Las reacciones adversas más frecuentes de este grupo de fármacos se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida; alteran la capacidad para conducir vehículos. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección. Las BZDs más potentes, como el lorazepam, tienen un potencial más elevado de producir amnesia. Pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco; en estos casos se emplearán productos de acción larga. Por vía intravenosa rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. [19]

#### **1.1.7. Interacciones farmacológicas del grupo**

El peligro de interacciones farmacológicas de las BZDs aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos. En caso de intoxicación aguda está indicada la administración del antagonista flumazenilo, a la dosis de 0,2-4 mg. No está suficientemente aclarado si el diazepam presenta cierta acción teratógena en forma de labio leporino, pero es prudente evitar su

administración en el primer trimestre del embarazo. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas. [20]

Las interacciones de carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia BZD a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc. Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción.

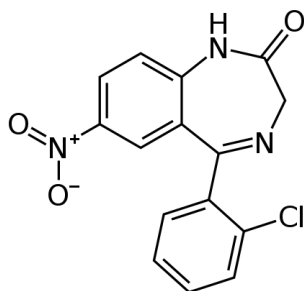
## 1.2. Clonazepam

### 1.2.1. Historia

El clonazepam es una BZD que se sintetizó por primera vez en un laboratorio de la farmacéutica Roche, Nueva Jersey, Estados Unidos, por el químico de origen polaco Leo Sternbach. A la primera forma del compuesto químico se le denominó "Librium", debido a su efecto relajante sobre los organismos de prueba y su impacto en el sistema nervioso. Considerando los efectos de esta nueva molécula sintetizada desde su registro ante la FDA se le consideró un medicamento de venta restringida o controlada. [21]

### 1.2.2. Estructura química

El nombre químico del clonazepam es 1,3-dihidro 2H-1,4benzodiazepim-2-ona en el que los hidrógenos en las posiciones 5 y 7 están sustituidos por grupos 2-clorofenilo y nitro, respectivamente. [22] En la figura 1.2 se muestra la estructura química del clonazepam.



**Figura 1.2.** Estructura química del clonazepam.

### 1.2.3. Indicaciones

El clonazepam es una BZD de larga duración y activa por vía oral, su principal uso incluye el manejo de crisis de pánico, epilepsia y estados no convulsivos de “*status epilepticus*”. Aunque comparte muchas de las acciones farmacológicas de las BZDs, destaca por su eficacia como anticonvulsivante. El clonazepam es eficaz en la prevención de las ausencias, convulsiones del pequeño mal (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones acinélicas y mioclónicas y mioclonía nocturna. No es efectivo en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas debidas a una respuesta marginal y es de destacar un notable empeoramiento de la enfermedad cuando el fármaco es discontinuado. El clonazepam queda así reservado para el tratamiento de las convulsiones mioclónicas refractarias a otros tratamientos. Es también eficaz en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.<sup>[23]</sup>

### 1.2.4. Dosificación

La dosificación del clonazepam varía según el grupo etario. La dosis inicial en adultos es de 500 mcg (0,5 mg) cada 8 horas, vía oral, y puede incrementarse de 0,5 a 1 mg cada tres días, hasta que las crisis convulsivas estén controladas o hasta que aparezcan los efectos adversos. La dosis de mantenimiento debe individualizarse sin sobrepasar la dosis máxima de 20 mg diarios.

En lactantes y niños menores de 10 años con 30 kg de peso la dosis inicial es de 0,01 a 0,03 mg /kg/d (fraccionado en dos o tres dosis), con incrementos de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg/día, o que las crisis convulsivas estén controladas o que aparezcan los efectos adversos. La dosis diaria debe fraccionarse en tres dosis iguales. Si no se dividen en partes iguales, la dosis mayor debe ser administrada antes de dormir en la noche.

El clonazepam es un fármaco altamente adictivo por su efecto sobre el SNC. A largo plazo el consumo continuo puede desarrollar tolerancia a sus efectos y, por ende, requerir mayores cantidades para obtener el efecto deseado.<sup>[24]</sup>

### **1.2.5. Farmacocinética**

El clonazepam se absorbe rápidamente por vía oral, distribuyéndose ampliamente por todos los tejidos. Se une a las proteínas del plasma en un 85 %, aproximadamente. Los efectos farmacológicos se inician a los 20-60 minutos de su administración y duran de 6 a 8 horas en los niños y más de 12 horas en los adultos. La semivida de eliminación de este fármaco es de unas 22 a 33 horas en los niños y entre 19 y 50 horas en los adultos. Se metaboliza extensamente en el hígado, mediante un proceso de reducción del grupo nitro, obteniéndose varios metabolitos inactivos que son eliminados en la orina. [25]

### **1.2.6. Reacciones adversas**

La mayor parte de las reacciones adversas asociadas a los tratamientos con clonazepam son debidas a sus efectos sobre el sistema nervioso central, incluyendo jaquecas, somnolencia, ataxia, mareos, confusión, depresión, disartria, síncope, fatiga, temblores y vértigo. Con el tiempo, estos síntomas van atenuándose.

Paradójicamente, puede producirse una estimulación del sistema nervioso central incluyendo hostilidad, pesadillas, excitación, manías, temblores, euforia, alteraciones del sueño, espasticidad muscular, ataques de rabia e hiperreflexia. Estas reacciones son más frecuentes en los enfermos psiquiátricos y en los niños hiperactivos. En estos casos, es recomendable discontinuar el tratamiento con clonazepam. [26]

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, incluyen bradicardia, hipotensión, rash, urticaria, visión borrosa, diplopía, sofocos, constipación, náuseas y vómitos, disminución de la libido, disfunción hepática y dolor abdominal.

Incluso en tratamientos cortos, el clonazepam puede inducir una dependencia fisiológica con el consiguiente síndrome de abstinencia si se retira el fármaco bruscamente. Este síndrome se caracteriza por calambres abdominales, confusión, depresión, alteraciones de la percepción, sudoración, náuseas y vómitos, fotofobia, hiperacusia, taquicardia y temblores. También pueden tener lugar alucinaciones, delirio y comportamiento paranoico. Como en el caso de

todas las BZDs, la retirada del clonazepam debe hacerse gradualmente, disminuyendo lentamente las dosis. [27]

### **1.2.7. Interacciones farmacológicas**

La interacción entre el clonazepam y la fenitoína es impredecible. Se han observado aumentos, reducciones y no alteraciones en los niveles plasmáticos de la fenitoína. En general, las BZD no muestran una actividad significativa sobre las enzimas hepáticas, por lo que es posible que el clonazepam afecte al metabolismo de la fenitoína de una manera sutil, en particular cuando existe una saturación del mismo. En cualquier caso, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína si se administra concomitantemente el clonazepam. Por el contrario, el clonazepam no parece afectar significativamente el metabolismo de la carbamazepina y del fenobarbital. [28]

Por su parte, la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y en general los inductores del citocromo P450 incrementan el metabolismo del clonazepam ocasionando una reducción de un 30 % de sus niveles en plasma. Aunque no se han realizado estudios clínicos adecuados, se deben tomar precauciones si se prescriben fármacos que pueden inhibir este sistema enzimático, produciendo una acumulación del fármaco. En particular, los antifúngicos imidazólicos pertenecen a esta familia de inhibidores del citocromo P-450.

La cimetidina, el disulfiram o la eritromicina pueden reducir el metabolismo hepático del clonazepam cuando se administran concomitantemente, debiéndose comprobar si estos pacientes muestran una respuesta exagerada a la BZD cuando se inicia el tratamiento con el segundo fármaco. [29]

De igual forma, la administración de clonazepam con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central como los barbitúricos, el butorfanol, la entacapona, el alcohol, los antihistamínicos de primera generación, la nalbufina, anestésicos generales, pentazocina, fenotiazinas, tramadol, sedantes e hipnóticos pueden potenciar los efectos farmacológicos del clonazepam. Por el contrario, el flumazenil es un antagonista de las BZD que se utiliza para revertir los efectos de estas en casos de sobredosis. Los médicos deberán tener en cuenta que la

duración del efecto de algunas BZD es muy superior a la del flumazenil por lo que, en ocasiones, será necesario repetir las dosis de este.

En estudios realizados en animales, se ha comprobado que la melatonina aumenta la unión de las BZD a sus receptores, pudiendo incrementar sus efectos. Se han descrito casos de sujetos tratados con estas y melatonina en los que se obtuvieron respuestas amnésicas o letargia. Se aconseja prudencia cuando se administran concomitantemente.

Los anticonceptivos orales pueden aumentar los efectos del clonazepam ya que estos fármacos inhiben el metabolismo oxidativo de las BZD, aumentando, por tanto, sus niveles plasmáticos. [30]

Se ha descrito en la literatura médica, la interacción del kava kava (*Piper methysticum*) con las BZDs. En particular se ha descrito un caso de un paciente que experimentó confusión y letargia después de la ingestión de kava-kava y alprazolam durante 3 días. Aunque no existen informes acerca del clonazepam, se recomienda no consumir esta hierba durante el tratamiento.

Es también posible la interacción de la valeriana con los fármacos que poseen acciones ansiolíticas, sedantes o hipnóticas, no recomendándose su consumo concomitante.

### **1.3. Estudios de utilización de medicamentos**

#### **1.3.1. Objetivo de los estudios de utilización de medicamentos**

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM), según la OMS, tienen como objetivo de análisis “la comercialización”, distribución, prescripción y uso de los medicamentos”, en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultante [31]

#### **1.3.2. Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos**

Teniendo en cuenta la amplia definición de EUM, éstos se pueden agrupar en tres tipologías: estudios sobre la oferta, estudios sobre la prescripción y estudios sobre el uso de medicamentos. [32]

##### **- Estudios sobre la oferta**

Estos estudios proporcionan una descripción cuantitativa y cualitativa de la oferta de medicamentos. Los elementos que se estudian desde el punto de vista

cuantitativo son el número de principios activos ofertados, el número de especialidades de presentaciones de asociaciones de fármacos presentes en el mercado farmacéutico y, desde el punto de vista cualitativo, la calidad farmacológica de las especialidades ofertadas. [33]

También se pueden incluir aquellos trabajos que estudian la información que sobre los medicamentos reciben tanto los facultativos, bien sea en el prospecto, a través de la visita médica, de las revistas científicas o de los catálogos elaborados por los laboratorios farmacéuticos, etc.) como los pacientes o posibles pacientes en la prensa y medios de comunicación.

- **Estudios sobre la prescripción**

Aquí se incluyen aquellos estudios relativos a los factores que influyen sobre la prescripción como, por ejemplo, la formación del facultativo, las características de la población o del sistema sanitario y aquellos otros que estudian la calidad de la misma, centrados en la prescripción de fármacos de primera elección, de baja utilidad terapéutica, etc. [34]

Dentro de este grupo también se pueden incluir los estudios sobre el cumplimiento de la prescripción y el impacto de un programa educativo dirigido a mejorar el cumplimiento de la terapia prescrita:

- **Estudios sobre la utilización de medicamentos**

Dentro de este grupo cabe hablar de estudios cuantitativos y cualitativos.

*Estudios cuantitativos*

Los estudios cuantitativos tienen como objetivo principal la descripción de qué medicamentos se consumen y en qué cantidad. En muchas ocasiones, constituyen el primer nivel de análisis acerca de la utilización de medicamentos. Permiten realizar un análisis de situación para establecer las bases de un estudio más amplio acerca de cómo se están utilizando y en quién [35]. También son útiles para calcular las tendencias temporales del uso de fármacos con determinadas variables (medidas reguladoras, información, etc.).

*Estudios cualitativos*

Facilitan el conocimiento del tipo de fármacos que se prescriben. También aportan información sobre la calidad de uso de los fármacos, para lo cual hay que utilizar

indicadores adecuados. Ello conduce a la creación de un patrón de referencia óptimo, puesto que los indicadores deben ser un instrumento de medida que permita cuantificar una valoración de la prescripción, en principio cualitativa.

### **1.3.3. Estudios de prescripción-indicación. Objetivo**

La invención de los medicamentos ha permitido restablecer la salud de la población; sin embargo, la disponibilidad de un amplio arsenal terapéutico ha generado su uso inadecuado. Desde hace varios años existe preocupación por el incremento específico en el consumo de antimicrobianos, ya que se considera que generan varios problemas a nivel mundial, entre los que se destacan reacciones adversas, interacciones medicamentosas, resistencia antimicrobiana, entre otros. Por este motivo es que se realizan estudios de prescripción-indicación los cuales describen las enfermedades en las que se utilizan un determinado fármaco o grupo de fármaco. [36]

#### **1.3.3.1. Estudios de prescripción-indicación para benzodiazepinas**

Uno de los aspectos más puntuales a considerar en la atención, es el uso de fármacos en el paciente senil que requiere un seguimiento especial debido a que parece existir una relación directa entre edad avanzada e incremento de riesgo de efectos adversos. Esta mayor incidencia se debe a múltiples factores, entre los que se destacan alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, interacciones, número de fármacos prescritos, estado mentales y físicas, entre otros. [37] La mayoría de los estudios demuestran que las personas mayores de 60 años toman un promedio de cinco a siete medicamentos, casi todos innecesarios.

En las últimas décadas, las BZDs se convirtieron en uno de los fármacos más prescritos en la práctica médica general y existen evidencia de que más del 10 % de la población de los países desarrollados es consumidora de psicofármacos.

En algunos estudios se ha observado que los enfermos geriátricos parecen poseer una mayor sensibilidad para algunas BZDs debido a cambios farmacodinámicos en los receptores. Otros autores sugieren que esta sensibilidad se debe a los cambios farmacocinéticos que ocurren en el anciano y que pueden dar lugar a su acumulación, sobre todo en aquellas de vida media y de eliminación prolongada.

[38]

Los trastornos de ansiedad, en sí mismos o asociados a otras patologías, son una de las causas más frecuentes de consulta en la atención primaria de salud (APS) y representan uno de los principales problemas de salud en la comunidad. Las BZDs imparten un grado de seguridad que ha motivado el desplazamiento de los fármacos más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad. También reducen el miedo y producen euforia. Esto explica el potencial de abuso de estas drogas con su empleo excesivo, que culmina con la dependencia del fármaco.<sup>[39]</sup>

Tomando en consideración su frecuente indicación en la práctica médica, los problemas antes descritos y la necesidad de lograr un uso racional de este grupo farmacológico se realizan trabajo con el objetivo de evaluar la prescripción de los mismos en el adulto mayor y contribuir a mejorar la atención primaria que recibe esta población.

Para evaluar el consumo de medicamentos del grupo de las BZDs por la población, especialmente los adultos mayores en la atención primaria de salud, hay estudios descriptivos transversales de tipo prescripción-indicación en Farmacias Principales con el objetivo de identificar el uso de estos fármacos en una muestra de 239 pacientes. La prescripción de BZDs predominó en las edades comprendidas entre 60-74 años y en el sexo femenino. La ansiedad es la principal indicación de BZDs y el nitrazepam el fármaco más indicado. Se evaluó como irracional e excesiva la prescripción de todos los fármacos estudiados.

# Materiales y Métodos

## **CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1. Tipo de estudio**

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que se corresponde con un estudio de utilización de medicamentos del tipo prescripción-indicación, en la farmacia comunitaria 672 del área de salud perteneciente al policlínico Capitán Roberto Fleites, municipio Santa Clara, provincia Villa Clara, en el periodo de septiembre a noviembre de 2023.

### **2.2. Universo y muestra**

El universo estuvo integrado por todos los pacientes con prescripción del medicamento clonazepam tabletas de 1 mg, inscriptos en la farmacia comunitaria en el periodo comprendido entre Julio 2019 y Julio 2023. Se trabajó con una muestra no probabilística intencionada.

### **2.3. Criterios de elegibilidad**

Criterios de inclusión: pacientes de tipo ambulatorio con dicha prescripción inscriptos en la farmacia comunitaria.

Criterios de exclusión: pacientes con certificados médicos con información incompleta.

### **2.4. Recopilación de datos sobre los pacientes**

Se consultaron los certificados médicos de los pacientes con prescripción del medicamento clonazepam tabletas de 1 mg incluidos dentro de la muestra. Para la recogida de los datos de interés en esta investigación fue diseñado por el autor un modelo de recogida de datos (anexo 1).

### **2.5. Operacionalización de las variables**

Edad

Definición: Según tiempo de vida del paciente transcurrido desde su nacimiento.

- Tipo de Variable: Cualitativa (ya que atendiendo a su edad cada paciente fue asignado a un subgrupo de edad)
- Forma de Medición: Directa.
- Escala de Medición: Nominal.

- Indicador: Se definieron siete grupos etarios a los que fueron asignados los pacientes atendiendo a su edad:
  - a) Hasta 14 años
  - b) 15-29 años
  - c) 30-44 años
  - d) 45-59 años
  - e) 60-74 años
  - f) 75-89 años
  - g) 90 y más años

#### Sexo

Definición: Género sexual del paciente al nacer, que se define en función de características biológicas diferenciales que existen entre hombres y mujeres.

- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Forma de Medición: Directa.
- Escala de Medición: Nominal.
- Indicador: Femenino o Masculino (uno es excluyente del otro)

#### Diagnóstico clínico

Definición:

- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Forma de Medición: Directa.
- Escala de Medición: Nominal.
- Indicador: Demencia, epilepsia, esquizofrenia, parkinson, trastorno afectivo bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno de sueño, trastorno depresivo, trastorno neurótico mixto, trastorno de movimiento.

#### Dosis

Definición: Cantidad total de medicamento indicado en miligramos/día.

- Tipo de Variable: Cuantitativa.
- Forma de Medición: Directa.
- Escala de Medición: Continua.
- Indicador: mg/día

Prescripción por consultorio

Definición: cantidad de certificados emitidos con clonazepam por cada consultorio

- Tipo de Variable: Cuantitativa.
- Forma de Medición: Directa.
- Escala de Medición: Continua.
- Indicador: numérico.

## **2.6. Análisis estadísticos de los datos**

Para el procesamiento estadístico se empleó el tabulador electrónico Microsoft Excel, en una computadora personal con sistema operativo Windows 10. Los resultados se presentan en forma de tablas y figuras.

## **2.7. Consideraciones éticas**

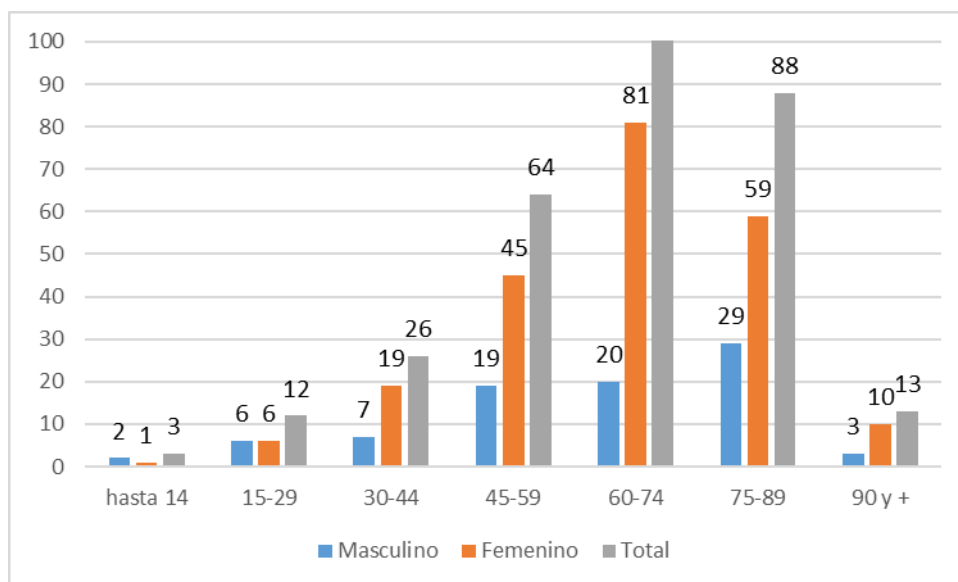
Durante la investigación se tuvo en cuenta cuestiones éticas y morales para el trabajo con información de índole personal de los pacientes. Se respetó, según establece la Declaración de Helsinki, el principio a la confidencialidad de la información de la base de datos revisada y los certificados para medicamentos.

# Resultados y Discusión

## CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Caracterización sociodemográfica de la muestra de estudio

La muestra de estudio quedó conformada por 307 pacientes inscriptos, a través de certificados médicos, en la farmacia 672 de Santa Clara. En la figura 3.1 se puede apreciar la distribución de los pacientes que usan clonazepam según sexo y edad.



**Figura 3.1.** Distribución de pacientes según sexo y edad.

Del total de 307 pacientes, existió un mayor uso de este medicamento en las mujeres que en los hombres, con 221 (71,99 %) y 86 (28 %) pacientes, respectivamente. Estos resultados coinciden con los reportados en estudios realizados en Cuba <sup>[40]</sup> donde también se evidenciaba una mayor prevalencia de prescripciones en mujeres que en hombres.

En cuanto a la edad, prevaleció el consumo en el grupo etario de adultos mayores que incluye los pacientes con edad por encima de 60 años con 202 (65,80 %) certificados médicos, seguidos por el grupo de adultos con 90 (29,32 %) inscripciones y por último los grupos de jóvenes y niños con 12 (3,91 %) y 3 (0,98%) pacientes, respectivamente. Dentro del conjunto mayoritario, prevaleció el subgrupo de 60-74 años (tercera edad, edad avanzada o ancianos jóvenes) seguido por el de 75-89 años (cuarta edad o ancianos) y, por último, los longevos, más de 90 años de edad, con 13 pacientes.

### 3.2. Patrones de prescripción para el clonazepam

El clonazepam es una BZD ampliamente utilizada para el tratamiento de diversos desórdenes en el sistema nervioso central. <sup>[41]</sup> En la tabla 3.1 se muestra el número de prescripciones según diagnóstico clínico por sexo.

**Tabla 3.1.** Diagnóstico clínico general para pacientes consumidores de clonazepam.

Diagnóstico clínico	Femenino	Masculino	No. de pacientes	Porcentaje
Demencia	12	7	19	6,19
Epilepsia	35	23	58	18,89
Esquizofrenia	9	2	11	3,58
Parkinson	9	9	18	5,86
Trastorno afectivo bipolar	8	2	10	3,26
Trastorno de ansiedad	74	21	95	30,94
Trastorno del sueño	7	2	9	2,93
Trastorno depresivo	13	5	18	5,86
Trastorno neurótico mixto	39	7	46	14,98
Trastorno de movimiento	8	6	14	4,56
Otros	7	2	9	2,93
<b>Total</b>	<b>221</b>	<b>86</b>	<b>307</b>	<b>100</b>

El mayor número de indicaciones correspondió a los diagnósticos de trastornos de ansiedad, epilepsia y trastorno neurótico mixto con 95 (30,94 %), 58 (18,89 %) y 46 (14,98 %) pacientes, respectivamente. Siguiendo a estas indicaciones en cuanto a frecuencia absoluta, se encontraron la demencia, el parkinson, los trastornos depresivos y los trastornos del movimiento con 19 (6,19 %), 18 (5,86 %), 18 (5,86 %) y 14 (4,56 %), respectivamente. La esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno del sueño se identificaron en 11, 10 y 9 certificados, respectivamente. En menor cuantía se identificaron otras patologías que fueron incluidas en la categoría de otros. En este grupo se incluyó la neuralgia del trigémino (1), síndrome de Down (1), síndrome de Guillant-Barre (1), trastorno cognitivo (1), atrofia cortical (2) e infarto cerebral (3). En todos los diagnósticos prevaleció el sexo femenino.

La ansiedad es definida por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición (DSM 5, por sus siglas en inglés), como la anticipación a una amenaza futura. <sup>[42]</sup> Es un estado emocional adaptativo que funciona como señal de un potencial peligro en el ambiente, y facilita el despliegue de estrategias de afrontamiento. <sup>[43]</sup> Sin embargo, la ansiedad puede convertirse en patológica cuando se presenta con preocupación excesiva o desproporcionada a la amenaza real, cuando los síntomas son persistentes, aparecen comportamientos evitativos, malestar significativo o alteración en la funcionalidad. <sup>[44]</sup> El DSM 5 reconoce nueve trastornos de ansiedad: trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos y trastorno de ansiedad debido a otra condición médica. <sup>[45]</sup> En la tabla 3.2 se muestran la frecuencia absoluta y relativa de pacientes consumidores de clonazepam con trastornos de ansiedad.

**Tabla 3.2.** Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con trastorno de ansiedad que consumen clonazepam.

Diagnóstico Clínico (Trastorno de ansiedad)	Femenino	Masculino	No. de pacientes	Porcentaje
Trastorno de ansiedad generalizada	33	14	47	49,47
Psicosis post-traumática	2	0	2	2,11
Trastorno afectivo bipolar	1	1	2	2,11
Trastorno de ideas delirantes	1	1	2	2,11
Trastorno de pánico	15	2	17	17,89
Trastorno fóbico	1	1	2	2,11
Trastorno neurótico ansioso	11	1	12	12,63
Trastorno obsesivo-compulsivo	2	0	2	2,11
Trastorno psicótico inespecífico	8	1	9	9,47
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>21</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

La frecuencia absoluta más elevada se observó en el diagnóstico de trastornos de ansiedad generalizada con 47 pacientes y una frecuencia relativa de 49,47 %. Seguido a esta indicación médica se encontraron el trastorno de pánico, el trastorno neurótico ansioso y el trastorno psicótico inespecífico con 17 (17,89 %), 12 (12,63 %) y 9 (9,47 %) pacientes, respectivamente. Mientras que los pacientes diagnosticados con trastorno obsesivo-compulsivo, psicosis post-traumática, trastorno de ideas delirantes, trastorno fóbico y trastorno obsesivo-compulsivo fueron los que presentaron un menor valor de frecuencia absoluta de uso del medicamento con solo 2 pacientes y una frecuencia relativa de 2,11 % en cada caso.

Estos resultados están de acuerdo a lo que se describe en la literatura consultada donde los trastornos de ansiedad generalizada, los trastornos de ansiedad social, los trastornos de pánico y la fobia específica son los que se presentan con mayor prevalencia. <sup>[46]</sup> Además, los trastornos de ansiedad generalizada y los trastornos de pánico prevalecen en el presente estudio de prescripción-indicación del clonazepam pues las BZDs son los fármacos de elección para el tratamiento a corto plazo de los primeros y aunque los segundos son menos sensibles a la acción ansiolítica de este grupo, el alprazolam y otras BZDs con una elevada potencia como el clonazepam y lorazepam también se han mostrado eficaces en estas patologías. <sup>[47]</sup>

La ansiedad asociada a las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno de estrés postraumático responde mal a las BZDs, incluidas alprazolam y clonazepam, aunque algunos ensayos indican que el clonazepam podría constituir una alternativa para los casos resistentes a antidepresivos. La ansiedad asociada a cuadros de tipo no neurótico (depresión, esquizofrenia) no responde a las BZDs en general con excepción del clonazepam. <sup>(47)</sup>

La ansiedad generalizada como trastorno que se caracteriza por preocupación persistente y crónica sobre múltiples aspectos de la vida cotidiana (finanzas, familia, salud, futuro) es el más común en el primer nivel de atención, con una prevalencia del 4-7 % de los adultos en Estados Unidos y de 1,3 % en Colombia, siendo más común en las mujeres. <sup>[48]</sup> En cuanto a tratamiento se prefiere iniciar

con terapia farmacológica cuando el paciente no ha respondido a manejo con psicoterapia, tiene un curso crónico, síntomas severos o comorbilidad con algún trastorno depresivo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) se consideran primera línea por su tolerabilidad, seguridad y eficacia. Las BZDs son medicamentos de segunda línea sugeridos si persisten los síntomas clínicos sin mejoría y utilizados a corto plazo, mientras se espera que actúe el ISRS o el IRSN. [49]

El ataque de pánico, por su parte, puede ocurrir en presencia de cualquier trastorno de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos (trastornos depresivos, trastorno de estrés post traumático, trastorno por uso de sustancias, entre otros), e incluso, se estima que anualmente 8-10 % de la población general presentará un ataque de pánico sin presentar psicopatología asociada. [50] Se recomienda iniciar un ciclo corto con BZDs (alprazolam y clonazepam cuentan con aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) por 2-4 semanas, para luego desmontarlas gradualmente ya que no se recomiendan a largo plazo por su potencial adictivo, la disfunción cognitiva asociada, la somnolencia y el riesgo de caídas. [51]

En cuanto a la prescripción del fármaco como tratamiento de la epilepsia, se identificó su utilización en 3 tipos de diagnósticos diferente. La epilepsia, según Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), es una enfermedad cerebral que se define ante la presencia de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 h de separación, una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas o diagnóstico de un síndrome de epilepsia. [52, 53] La tabla 3.3 muestra la frecuencia absoluta y relativa de pacientes epilépticos consumidores de clonazepam por tipo de epilepsia.

**Tabla 3.3.** Frecuencia absoluta y relativa de pacientes epilépticos consumidores de clonazepam

Diagnóstico clínico (Epilepsia)	Femenino	Masculino	No. de pacientes	Porcentaje
Epilepsia generalizada	16	14	30	51,72
Epilepsia parcial	8	6	14	24,14
Epilepsia tardía del anciano	11	3	14	24,14
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>23</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

Existió un mayor consumo de este medicamento en pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada, obteniéndose así valores de frecuencia absoluta de 30 y frecuencia relativa de 51,72 %. En segundo lugar, con valores de frecuencia absoluta de 14 y frecuencia relativa de 24,14 %, se encontró la epilepsia parcial y la epilepsia tardía del anciano. En todos los casos predominó el consumo de clonazepam para el sexo femenino.

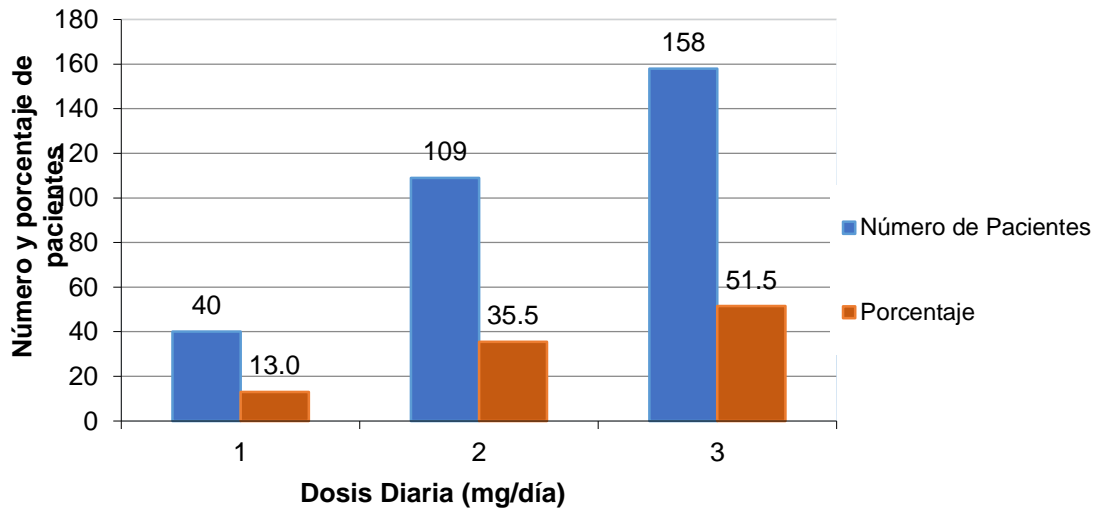
El clonazepam, al igual que el diazepam, lorazepam y midazolam suelen usarse para el tratamiento agudo de las convulsiones o del estado de mal epiléptico y el clobazam y el clonazepam como coadyuvantes en el tratamiento crónico. Debe señalarse que suele desarrollarse tolerancia a su efecto antiepiléptico en la mayoría de los pacientes a partir de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunos casos la eficacia persiste durante 1 año. <sup>[54]</sup>

El tercer diagnóstico identificado con mayor frecuencia en los pacientes consumidores de clonazepam correspondió al trastorno mixto de ansiedad y depresión. Este se ubica en otros trastornos de ansiedad y solo se utiliza en aquellos pacientes en los que coexisten, con igual intensidad, síntomas ansiosos y de depresión. <sup>[55]</sup> En el presente estudio, debido a la alta prevalencia se analizó de forma independiente al resto de los trastornos de ansiedad.

Una característica de los trastornos de ansiedad es el alto grado de comorbilidad con otros trastornos fisiológicos de otros grupos de clasificación como depresión, esquizofrenia, etc. los cuales complican el diagnóstico de las enfermedades en un paciente individual. <sup>[56]</sup> Las BZDs pueden ser usadas conjuntamente con antidepresivos en la farmacoterapia ansiolítica. Así, se ha establecido que la unión simultánea de sertralina (ISRS) y clonazepam permite disminuir los efectos

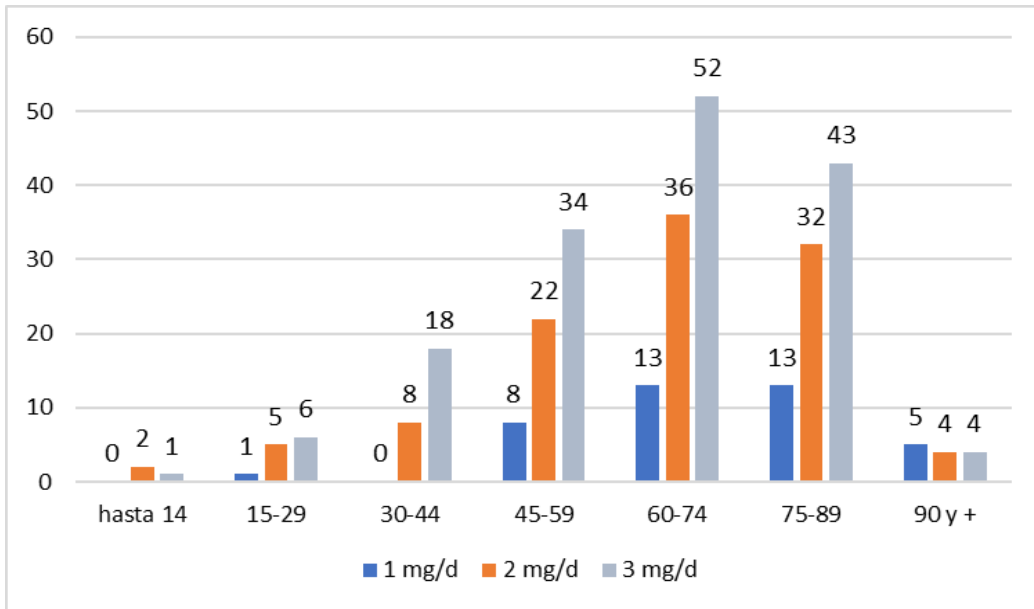
adversos de los antidepresivos e incrementar el efecto farmacológico de ambos fármacos. [57]

Al analizar las indicaciones médicas según dosificación se obtuvo que la mayor parte de los pacientes consumían una dosis de 3 mg/día. En la figura 3.2 se muestra el número de paciente por la dosis diaria.



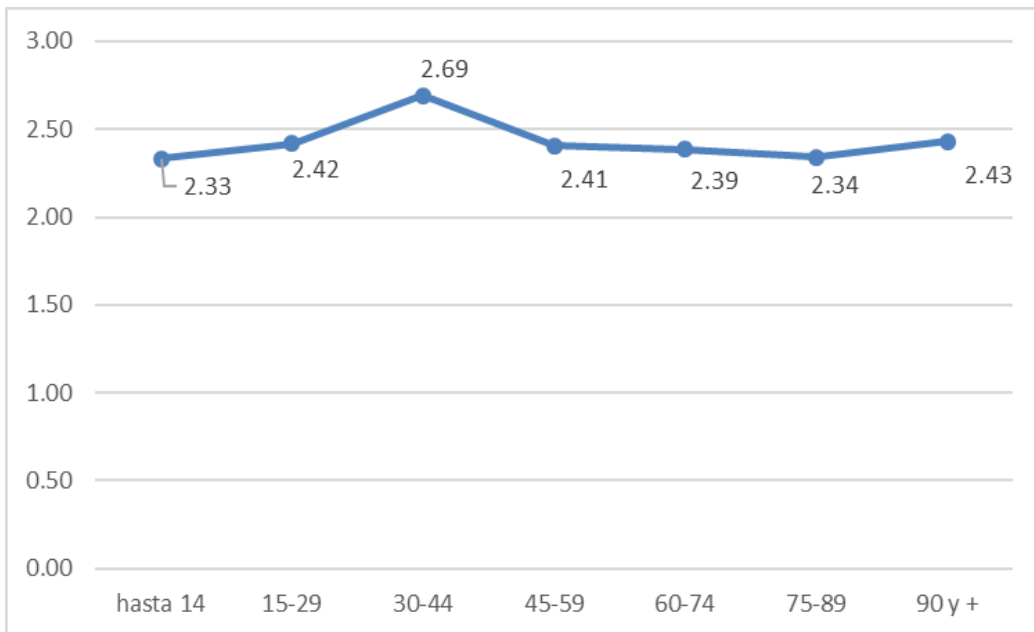
**Figura 3.2.** Distribución de pacientes según dosis diaria de clonazepam.

Existió un predominio de la dosis de 3 mg/día (158 pacientes, 51,5 %), seguido de 2 mg/día (109 pacientes, 35,5 %) y, por último, 1 mg/día (40 pacientes, 13,0 %) según dosis diaria. En la bibliografía se describe que la dosis de clonazepam debe ser personalizada según las necesidades de cada paciente lo que dependerá de la edad y la efectividad del fármaco. En la figura 3.3 y 3.4 se muestran la distribución de pacientes por dosis diaria según grupo etario y la dosis diaria promedio por grupo etario, respectivamente.



**Figura 3.3.** Distribución de pacientes por dosis diaria según grupo etario

En todos los grupos existió un predominio de utilización del clonazepam a las dosis de 2 y 3 mg/día. Es de destacar que estas dosis son las utilizadas en la mayoría de los pacientes que pertenecen al grupo etario de los adultos mayores, siendo este un grupo susceptible a los efectos adversos del fármaco.



**Figura 3.4.** Dosis diaria promedio, en miligramos, por grupo de edad.

La dosis diaria promedio osciló entre 2,33 y 2,69 mg según el grupo etario, con valores superiores a 2,50 mg solo para el grupo comprendido entre 30 y 44 años de edad. La dosis diaria según sexo fue igualitaria con valor de 2,39 mg.

En la literatura se describe, desde el surgimiento de este fármaco en 1976 como antiepiléptico, que la dosis es esencialmente individual y depende de la tolerancia a los efectos adversos y a la respuesta clínica. Se sugiere que para minimizar los efectos adversos se incremente progresivamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individual para cada paciente, la que se alcanza usualmente después de dos a cuatro semanas de tratamiento. Las dosis de mantenimiento, según las publicaciones iniciales del clonazepam, en lactantes, niños pequeños, niños en edad escolar y adultos fueron respectivamente de 0,5 a 1 mg, 1,5 a 3 mg, 3 a 6 mg y 4 a 8 mg diariamente. <sup>(58)</sup>

### 3.3. Prescripción del clonazepam por consultorios médicos

En las tablas 3.3 y 3.4 aparecen estratificados por consultorios los pacientes que consumen clonazepam según sexo y grupo etario, respectivamente.

**Tabla 3.3.** Prescripción del clonazepam por consultorios médico de familia según sexo.

CMF	POBLACIÓN	TOTAL	SEXO			
			M		F	
			No.	%	No.	%
17	849	35	11	31,43	24	68,57
18	804	45	12	26,67	33	73,33
19	1059	19	5	26,32	14	73,68
20	945	39	10	25,64	29	74,36
21	849	28	12	42,86	16	57,14
22	757	37	11	29,73	26	70,27
23	624	23	6	26,09	17	73,91
24	696	34	7	20,59	27	79,41
25	713	28	4	14,29	24	85,71
26	675	19	8	42,11	11	57,89

CMF: Consultorio Médico de Familia

**Tabla 3.4.** Prescripción del clonazepam por consultorios médico de familia según grupo etario.

CMF	POB	TOTAL	GRUPO DE EDAD						
			hasta 14	15-29	30-44	45-59	60-74	75-89	90 y más
17	849	35	0	1	3	5	8	15	3
18	804	45	0	3	5	8	11	17	1
19	1059	19	0	2	2	3	9	3	0
20	945	39	0	0	3	6	15	13	2
21	849	28	1	2	3	4	8	8	2
22	757	37	0	1	3	12	13	6	2
23	624	23	0	1	1	7	8	5	1
24	696	34	0	1	4	5	15	9	0
25	713	28	1	1	1	8	8	8	1
26	675	19	1	0	1	6	6	4	1

CMF: Consultorio Médico de Familia

Prevaleció la prescripción de clonazepam en el sexo femenino en cada consultorio, con frecuencias relativas por encima de 57 %; además, el grupo etario de adulto mayor fue el que presentó la frecuencia absoluta más elevada y porcentajes de frecuencia relativa superiores a 57. Dentro de este grupo el subgrupo que incluye la edad de 60 a 74 años fue el más representado. Ambos resultados estratificados por consultorios médicos de familia se corresponden, de manera general, con los resultados obtenidos al realizar el análisis de la muestra en su conjunto.

### 3.4. Consideraciones finales

El clonazepam fue inicialmente utilizado como antiepiléptico; sin embargo, su estructura benzodiazepínica ha posibilitado su uso en una amplia variedad de condiciones psiquiátricas. Actualmente es ampliamente utilizado para tratar crisis epilépticas, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, fobias sociales, trastorno bipolar afectivo, depresión, acatisia, vértigos, etc.

En este sentido la eficacia del fármaco en trastornos de pánico desde 1984, ya sea solo o en combinación con inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y/o terapia de comportamiento mantienen una importante modalidad terapéutica para el manejo de estos trastornos. <sup>[59]</sup>

Se ha establecido el uso de BZDs como tratamiento de los trastornos de ansiedad dejando atrás la terapia con barbitúricos debido a sus reacciones adversas. Para el trastorno de ansiedad social, se consideran segunda línea por su riesgo de dependencia y su falta de efectividad en comorbilidades importantes como depresión y trastorno por uso de sustancias adictivas. En este sentido los pacientes consumen principalmente alcohol, la cual está presente en 50 % de estos pacientes debido a que utilizan el licor como automedicación para reducir la ansiedad previa a la exposición a situaciones sociales. <sup>[60]</sup> El clonazepam es el que ha mostrado mayor evidencia, considerándose en pacientes con síntomas intensos e incapacitantes que requieran una mejoría rápida, o también como adyuvantes a los ISRS o IRSN cuando no hay respuesta. <sup>[61]</sup>

En el trastorno bipolar afectivo, una seria y crónica enfermedad mental que afecta el 1% de la población general, o en la manía que ocurre comúnmente sin el contexto de este síndrome, el uso de clonazepam como tratamiento es muy frecuente. Este uso lo distingue de otros benzodiazepínicos, sin embargo, los estudios al respecto no son del todo concluyente y se utilizan dosis muy altas en ellos. Se sugiere que además de la acción sedativa del fármaco, este puede ejercer su efecto anti maníaco a través de la inhibición de la liberación de dopamina. De esta forma está postulado, por sus beneficios, en el tratamiento de la manía aguda y en la mitigación de los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos, donde a bajas dosis puede ser requerido como prescripción adicional. De esta forma se justifica también su uso en la esquizofrenia. <sup>[62]</sup>

En un estudio de revisión y meta análisis del uso del fármaco para trastornos de sueño, usando diferentes bases de datos internacionales se encontró que el tratamiento farmacológico es necesario solo o asociado con tratamientos de primera elección y debe ser siempre personalizado de acuerdo al tipo de paciente,

teniendo en cuenta como factores importantes, el riesgo de adicción y la presencia concomitante de desórdenes respiratorios. [63]

El clonazepam también se emplea como tratamiento efectivo en la catatonia y otros trastornos de movimiento. En este sentido se sugiere el uso de BZDs de larga duración como el clonazepam y el lorazepam, que es de elección, para esta patología. [64]

Sin embargo, a pesar de los beneficios de este fármaco, el consumo inadecuado de tranquilizantes como el clonazepam, que tanto hombres como mujeres lo consumen a diferentes edades, puede causar una serie de efectos secundarios, incluyendo somnolencia, mareo, náuseas, dolor de cabeza, visión borrosa y dificultades respiratorias que deben ser evitados y/o controlados. [65]

# Conclusiones

## **CONCLUSIONES**

- La muestra de estudio estuvo conformada por pacientes predominantemente del sexo femenino e incluidos en la categoría de adulto mayor según grupo etario.
- Los patrones de prescripción para el clonazepam incluyeron los trastornos del sistema nervioso central, con énfasis en trastornos de ansiedad y epilepsia, y las dosis diarias comprendidas entre 1 y 3 mg/día.
- La prescripción del clonazepam en todos los consultorios que tributan a la farmacia comunitaria resultó similar, correspondiendo mayoritariamente a pacientes femeninos del grupo etario de adulto mayor.

# Recomendaciones

## **RECOMENDACIONES**

- Desarrollar una estrategia educativa a pacientes del área para incrementar el conocimiento sobre el uso de fármacos en el adulto mayor.

# Referencias Bibliográficas

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bertram G. Farmacología básica y clínica. 14ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019.
2. Eterović I. The fiftieth anniversary of the Croatian scientific society for the history of health culture. *Acta Med Hist Adriat.* 2017 Dec;15(2):185-192.
3. Wick J. Y. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013 Sep;28(9):538-48.
4. López-Muñoz F., Álamo C., García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs, *Journal of Anxiety Disorders.* 2011; 25(4): 554-562.
5. Baenninger A. *Good Chemistry: The life and Legacy of Valium Inventor Leo Sternbach,* New York: McGraw Hill Professional; 2004.
6. Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Kong Loke Y., MacEwan D., Rang H. P. *Rang & Dale's Pharmacology.* 9ed. Edimburgh: Elsevier; 2018.
7. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P., Liu Y., Cheng Z., Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10173):768-777.
8. Shin L. M., Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jan;35(1):169-91.
9. Möhler H. The rise of a new GABA pharmacology. *Neuropharmacology.* 2011 Jun;60(7-8):1042-9.
10. Golan D. E., Armstrong E. J., Armstrong A. W. *The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.* 4ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
11. Chouinard G., Lefko-Singh K., Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cell Mol Neurobiol.* 1999. Aug;19(4):533-52.
12. McKernan R. M., Rosahl T. W., Reynolds D. S., Sur C., Wafford K. A., Atack J. R., Farrar S., Myers J., Cook G., Ferris P., Garrett L., Bristow L., Marshall G., Macaulay A., Brown N., Howell O, Moore K. W., Carling R. W., Street L. J., Castro J. L., Ragan C. I., Dawson G. R., Whiting P. J. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1

subtype. *Nat Neurosci.* 2000 Jun;3(6):587-92.

13. Singh I., Oosthuizen F. A retrospective review on benzodiazepine use: A case study from a chronic dispensary unit. *SAMJ, S. Afr. med. j.* 2019; 109(2): 127-132.

14. Mardomingo Sanz M. J., Rodríguez Ramos P., Velasco Martín A. *Psicofarmacología del niño y del adolescente.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A; 1997.

15. Schatzber A. F., Nemeroff C. B. *Tratado de psicofarmacología.* Barcelona: Ed. Masson. 2006.

16. Echeburúa Odriozola E. *Trastornos de ansiedad en la infancia y adolescencia.* Madrid: Pirámide D. L.; 2009.

17. Martínez-Cué C., Martínez P., Rueda N., Vidal R., García S., Vidal V., Corrales A., Montero J. A., Pazos Á., Flórez J., Gasser R., Thomas A. W., Honer M., Knoflach F., Trejo J. L., Wettstein J. G., Hernández M. C. Reducing GABAA  $\alpha 5$  receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of down syndrome. *J Neurosci.* 2013 Feb 27;33(9):3953-66.

18. Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder; systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342.

19. Toro Trallero J. *El adolescente en su mundo. Riesgo, problemas y trastornos.* Madrid: Pirámide; 2010.

20. Esposito E, Barbui C, Patten SB. Patterns of benzodiazepine use in a Canadian population sample. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale.* 2009;18(3):248-254.

21. Brodie M. J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure.* 2010; 19(10):650-655.

22. González-Pinto A., Goikolea J., Zorrilla I., Bernardo M., Arrojo M., Cunill R., Castell X., Becoña Iglesias E., López A., Torrens M., Tirado-Muñoz J., Fonseca F., Arranz B., Garriga M., Sáiz P., Flórez G., San L. *Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno*

bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones*. 2021; 34(2):142-156.

23. Nardi A. E., Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *International Clinical Psychopharmacology*. 2006 May;21(3):131-142

24. Marin G. H., Del Mauro J., Marin L, Urtasun M. A., Marin G., Nucher D., Dacher C., Diaz Perez D., Cañas M. Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo. *Salud Colectiva*. 2021;17:e3583.

25. Ontiveros Sanchez de La Barquera J. A. Estudio controlado doble-ciego con clonazepam y placebo en pacientes con trastorno de ansiedad social. *Salud Ment*. 2008; 31(4):299-306.

26. Amrein, R., Levitan, M., Freire, R. C. R., Nardi, A. E. Benzodiazepines in panic disorder. In A. E. Nardi & R. C. R. Freire (Eds.), *Panic disorder: Neurobiological and treatment aspects* (pp. 237–253); 2016.

27. Carlos K., Prado G. F., Teixeira C. D., Conti C., de Oliveira M. M., Prado L. B., Carvalho L. B. Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 20;3(3):CD006939

28. Rosas-Gutiérrez I., Simón-Arceo K., Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud mental*. 2013; 36(4):325-329.

29. Karatas M. M. D. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements During Sleep: Diagnosis and Treatment. *The Neurologist*. 2007;13(5):294-301.

30. Martin J. Brodie M. J., Mintzer S., Pack A. M. Gidal B. E., Vecht C. J., Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern. *Epilepsia*. 2013; 54(1):11–27.

31. Almeida J. C., Grimsley E. W., Coma M. D. from the Health Food Store: Interaction between Kava and Alprazolam. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 1;125(11):940941.

32. Furones J., Lara C., Barbado D., Pérez J, Cruz M. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010.

33. Barris Blundell D. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. *Farmacia Profesional*. 2001; 15(3):29-35.

Páginas 28-37 (Marzo 2001)

34. Ramirez Ramirez M. O. La Prescripción de medicamentos y su repercusión social. *Rev Cubana Salud Pública*. 2006;32(4):1-7.
35. García Milian A. J., Alonso Carbonell L., Furones Mourelle J. A., Cruz Barrio M. A., López Puig P., León Cabrera P. Estudios de utilización de medicamentos, análisis bibliométrico de sus publicaciones. *INFODIR*. 2013. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/35>.
36. Dreser A., Wirtz V., Corbett K., Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud pública Méx*. 2008; 50(4):S480-S487.
37. Pantoja-Molina, A. D., Perilla-Orozco D.M., Sanchez-Duque, J. A. Prescripción inapropiada en adultos mayores: Una mirada desde la atención primaria. *Rev Clin Med Fam*. 2020;13(2):171-172.
38. Mangoni A. A., Jackson S. H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6-14.
39. Davidson J. Use of benzodiazepines in social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 (suppl 5):29-33.
40. Bertoldo P, Brignone S, Cignetti F, Bertoldo J. Perfil del consumo de benzodiazepinas en oficinas de farmacia. *Revista Cubana de Farmacia*. 2019; 51 (4) Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/114>.
41. González R. Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada. 1ra Ed. Medellín: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana; 2023.
42. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):319-25.
43. Kalin NH. Novel Insights Into Pathological Anxiety and Anxiety-Related Disorders. *Am J Psychiatry*. 2020 Mar 1;177(3):187-189.
44. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3048-3059.

45. Arlington V. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-5). 5<sup>th</sup> Ed. New York: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
46. González M. Enfoque del paciente con trastornos de ansiedad descompensados. <http://hdlhandlenet/2050011912/10825>. 2023.
47. Flórez J., Armijo J. A., Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ta Ed. 2014. Madrid:Elsevier; 2014.
48. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Salud Mental. <https://onxla/8fdab>. 2015.
49. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. Ann Intern Med. 2019 Apr 2;170(7):ITC49-ITC64.
50. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Sep;17(3):327-35.
51. Valdes B, Salani D, King B, De Oliveira G. Recognition and Treatment of Psychiatric Emergencies for Health Care Providers in the Emergency Department: Panic Attack, Panic Disorder, and Adverse Drug Reactions. Journal of Emergency Nursing. 2021; 47(3):459-468.
52. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H., Elger C. E., et al. Definición clínica práctica de la epilepsia. Epilepsia. 2014; 55(4):475–482.
53. Alonso S. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2023;13(72):4205-4219.
54. Song L., Liu F., Liu Y., Zhang R., Ji H., Jia Y. Clonazepam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, 4:CD012253. DOI: 10.1002/14651858.CD012253.pub3
55. González R., Sandoval J. Manual de Psiquiatría. [http://wwwbvssldcu/libros\\_texto/manual\\_ psiquiatria/manual\\_ psiquiatria\\_completo 3pdf](http://wwwbvssldcu/libros_texto/manual_ psiquiatria/manual_ psiquiatria_completo 3pdf). 2021.
56. WHO. ICD-11 for mortality and morbidity statistics 2022.
57. Hovenkamp-Hermelink JHM, Jeronimus BF, Myroniuk S, Riese H, Schoevers RA. Predictors of persistence of anxiety disorders across the lifespan: a systematic review. Lancet Psychiatry. 2021 May;8(5):428-443.

58. Finder R., Brogden T. Clonazepam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs*.1976. 12:321–361.
59. Nardi A. E., Machado S., Almada L. F., Paes F., Silva A. C., Marques R. J., Amrein R., Freire R. C., Martin-Santos R., Cosci F., Hallak J. E., Crippa J. A., Arias-Carrión O. Clonazepam for the treatment of panic disorder. *Curr Drug Targets*. 2013 Mar;14(3):353-64.
60. Koyuncu A, İnce E, Ertekin E, Tükel R. Comorbidity in social anxiety disorder: diagnostic and therapeutic challenges. *Drugs Context*. 2019 Apr 2;8:212573.
61. Leichsenring F., Leweke F. Social Anxiety Disorder. Solomon C. G., editor. *N Engl J Med*. 2017; 376(23):2255-2264.
62. Lappas, A.S.; Helfer, B.; Henke-Ciazynska, K.; Samara, M.T.; Christodoulou, N. Antimanic Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Clonazepam: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2023; 12: 5801.
63. Raggi A, Mogavero M, DelRosso L. Clonazepam for the management of sleep disorders. *Neurol Sci*. 2023; 44: 115-128
64. Agrawal A, Das S, Tirthalli J. Clonazepam in Catatonia Thinking Beyond the Boundary of Lorazepam: A Case Report. *Indian J Psychol Med*. 2023;45(1):97–99.
65. Muñoz D., Zambrano G. M., Orellana M. A.. Incidence and Prevalence of Alprazolam and Clonazepam Consumption at the Hospital Level in Ecuador. *The FASEB Journal*. 2022; 36(1).

