



UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Dr. WILLIAMS C. GORGAS
SEDE SANTIAGO

MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS
CON ÉNFASIS EN ATENCIÓN PRIMARIA

**"IMPACTO DE LA DEPENDENCIA AL CLONAZEPAM EN ADULTOS
MAYORES, FACTORES DE RIESGO, Y SUS EFECTOS ADVERSOS
ASOCIADOS": REVISIÓN SISTEMÁTICA PRISMA.**

Felipe Geovani Pérez Saldaña 4-729-2252

**Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar
por el título de Maestría en Gestión de Servicios Farmacéuticos con
énfasis en atención primaria en la Universidad Latina de Panamá.**

Santiago, Veraguas República de Panamá 2026



DECLARACIÓN JURADA

Yo, Felipe Geovani Pérez Saldaña, con cédula 4-729-2252, estudiante (o participante) graduando (a) de la carrera (o programa) de **MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS CON ÉNFASIS EN ATENCIÓN PRIMARIA**, declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este Proyecto () Informe de Práctica () o Tesis (____) de grado es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exoneró a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada en este aspecto.

Para que conste firmo la presente declaración el día ____ del mes de _____ del año 2026.

Firma: _____

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios, por darme la vida, la salud, la fortaleza y la sabiduría necesarias para culminar esta etapa académica. Reconozco con gratitud el apoyo de mi familia, que fue parte esencial de este proceso y me brindó ánimo en los momentos de mayor exigencia.

A mi madre, por sus consejos y su ejemplo de responsabilidad; a mi esposa, por su comprensión y respaldo constante; a mis hijos, por ser mi inspiración diaria; y a mi hermana Lupita, por su ayuda valiosa al cuidar de mis hijos para que yo pudiera viajar a Santiago y continuar con mis compromisos académicos.

Expreso también mi agradecimiento a los profesores de la maestría, por la comprensión, el apoyo brindado y los conocimientos compartidos durante esta formación, los cuales contribuyeron significativamente a mi crecimiento profesional.

Asimismo, agradezco a la Universidad Latina de Panamá por permitirme desarrollar este proceso académico y fortalecer mi preparación investigativa.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios, por acompañarme en cada etapa de este camino, por darme fuerzas cuando sentí cansancio y por sostenerme con fe y esperanza hasta llegar a esta meta. A mi madre, por su amor, su ejemplo de esfuerzo y sus enseñanzas, que han marcado mi vida y me han impulsado a seguir adelante con responsabilidad. A mi esposa, por su paciencia, comprensión y apoyo en los momentos de mayor exigencia, siendo compañía firme durante todo este proceso. A mis hijos, por ser la razón más profunda de mi esfuerzo y la inspiración que me motivó a continuar, crecer y superarme. A mi hermana Lupita, por su apoyo constante, especialmente al cuidar de mis hijos para que yo pudiera viajar a Santiago y cumplir con mis compromisos académicos. A cada uno de ustedes dedico este logro con amor, gratitud y respeto.

ÍNDICE GENERAL

DECLARACIÓN JURADA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I.	3
1.1 Planteamiento del problema.....	4
1.2. Justificación del estudio	5
1.3. Objetivos de la investigación	5
1.3.1 Objetivo General	8
1.3.2. Objetivos Específicos	8
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. Aspectos históricos	
2.2. Definición del clonazepam	10
2.3. Importancia del tratamiento con clonazepam en adultos mayores	12
2.4. Farmacocinética del clonazepam.....	14
2.5. Farmacodinámica del clonazepam	16
2.6. Efectos secundarios del clonazepam.....	18
2.7. Costos-beneficio del tratamiento.....	20
2.8. Indicaciones médicas referentes al uso del clonazepam	21
2.9. Interacciones farmacoterapéuticas y eventos críticos.....	23
2.10. Índices de toxicidad del clonazepam en Panamá	26
2.11. Efectos negativos en el embarazo	26
2.12. Fraccionamiento de dosis y alternativas terapéuticas para la dependencia	28
2.13. Alternativas terapéuticas.....	30
2.14. Marco legal del clonazepam en Panamá	32

2.15. Uso regulado del clonazepam y seguridad del tratamiento	35
2.16. Vulnerabilidad farmacológica en adultos mayores.....	37
2.17. Desarrollo de dependencia y tolerancia.....	39
2.18. Síndrome de abstinencia y retirada del medicamento	40
2.19. Repercusiones cognitivas, funcionales y riesgo de caídas	42
2.20. Deprescripción y estrategias de reducción progresiva.....	44
2.21. Papel del farmacéutico en la prevención de la dependencia	46
2.22. Educación sanitaria y prevención del uso prolongado	48
2.23. Implicaciones para la atención primaria y la gestión farmacéutica	49
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	51
3.1. Tipo de estudio	52
3.2. Población	52
3.3. Muestra.....	53
3.4. Procedimiento para la búsqueda	53
3.4.1 Selección de estudios criterio de inclusión y exclusión.....	53
3.5. Aplicación del método PRISMA	56
3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad	57
3.7. procesamiento y análisis de los criterios y evaluación de calidad	59
3.7.1 Diagrama de flujo PRISMA.....	66
3.8. Aspectos éticos en la investigación	71
3.8.1. Declaración de conflictos	71
CAPÍTULO IV.....	73
4.1. Metaanálisis exploratorio de proporciones.....	79
4.2. Discusión	84
CONCLUSIONES	87
RECOMENDACIONES	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
ANEXOS	93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.	56
Tabla 2. Criterios de Elegibilidad de los Artículos.	59
Tabla 3. Resultados de la evaluación crítica de las evidencias científicas.	64
Tabla 4. Nombre de los países donde fueron publicados los artículos. ..	71
Tabla 5. Resultado de los 6 artículos seleccionados evaluados críticamente por los autores.	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de los países de origen donde se publicaron los artículos.	70
Figura 2. Forest plot del metaanálisis.	82

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Base de datos, Formula, Resultados de los Artículos, Titulo de los Estudios y Autores que se Seleccionaron	94
Anexo 2. Anexo 2 estudios	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 3 Caspe revision sistemática	102

RESUMEN

La dependencia al clonazepam ha sido reconocida como un problema de salud asociado al uso prolongado de benzodiacepinas, particularmente en adultos mayores, debido a su relación con la dependencia, la polifarmacia y la aparición de efectos adversos.

Objetivo general:

Analizar la evidencia científica sobre el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, los factores de riesgo asociados y sus efectos adversos mediante una revisión sistemática basada en la declaración PRISMA.

Metodología:

Se realizó una revisión sistemática retrospectiva de la literatura científica. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, SciELO, Dialnet, Redalyc y Semantic Scholar. Se identificaron 29 artículos potencialmente relevantes; tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron 9 estudios para el análisis del texto completo y la evaluación de la calidad metodológica mediante la herramienta CASPe. Finalmente, se incluyeron 6 estudios con puntuaciones entre 8 y 9 puntos. Además, se realizó un metaanálisis para estimar la proporción de los estudios comparables.

Resultados:

Los hallazgos mostraron que, entre los pacientes con insomnio, la dependencia al clonazepam alcanzó el 54 %, con un uso del medicamento reportado en el 84 % de los casos y una asociación significativa con el insomnio moderado o grave (OR = 3.618; IC del 95 %: 1.44–9.08). En los adultos mayores, la prevalencia del uso de benzodiacepinas fue del 21.7 %, mientras que el 18.3 % presentó uso prolongado y polifarmacia. El metaanálisis estimó una prevalencia combinada de dependencia del 60.5 % (IC del 95 %: 45.2 %–73.9 %) y una prevalencia combinada de uso del 20.4 % (IC del 95 %: 17.3 %–23.9 %).

Conclusión:

La evidencia indicó que la dependencia al clonazepam se asoció con el uso prolongado, la polifarmacia, el insomnio y efectos adversos clínicamente relevantes. Estos hallazgos respaldan la necesidad de fortalecer las prácticas de prescripción racional y el seguimiento farmacoterapéutico en los adultos mayores.

Palabras clave:

Clonazepam; dependencia; benzodiacepinas; factores de riesgo; efectos adversos.

ABSTRACT

Clonazepam dependence has been recognized as a health problem associated with the prolonged use of benzodiazepines, particularly among older adults, due to its relationship with dependence, polypharmacy, and adverse effects.

General objective:

To analyze the scientific evidence regarding the impact of clonazepam dependence in older adults, associated risk factors, and adverse effects through a systematic review based on the PRISMA statement.

Methodology:

A retrospective systematic review of the scientific literature was conducted. The search strategy was performed in PubMed, SciELO, Dialnet, Redalyc, and Semantic Scholar databases. A total of 29 potentially relevant articles were identified; after reviewing titles and abstracts, 9 studies were selected for full-text analysis and methodological quality assessment using the CASPe tool. Finally, 6 studies with scores between 8 and 9 points were included. In addition, a meta-analysis was conducted to estimate the proportion of comparable studies.

Results:

The findings showed that among patients with insomnia, clonazepam dependence reached 54%, with clonazepam use reported in 84% of cases and an association with moderate or severe insomnia (OR = 3.618; 95% CI: 1.44–9.08). Among older adults, the prevalence of benzodiazepine use was 21.7%, and 18.3% had prolonged use and polypharmacy. The meta-analysis estimated a pooled prevalence of dependence of 60.5% (95% CI: 45.2%–73.9%) and a combined prevalence of use of 20.4% (95% CI: 17.3%–23.9%).

Conclusion:

The evidence indicated that clonazepam dependence was associated with prolonged use, polypharmacy, insomnia, and clinically relevant adverse effects. These findings support the need to strengthen rational prescribing practices and pharmacotherapeutic monitoring in older adults.

Keywords:

Clonazepam; dependence; benzodiazepines; risk factors; adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación abordó el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, sus factores de riesgo y los efectos adversos asociados, a partir de una revisión sistemática desarrollada conforme a la guía PRISMA. Para ello, se integraron conceptos clave como clonazepam, benzodiazepinas, dependencia, factores de riesgo, efectos adversos, uso prolongado, polifarmacia, abstinencia, deterioro cognitivo y adultos mayores, los cuales orientaron la comprensión del fenómeno estudiado desde una perspectiva clínica y farmacoterapéutica. El clonazepam fue una benzodiazepina ampliamente prescrita en el manejo de la ansiedad, el insomnio y algunos trastornos neurológicos; sin embargo, su uso continuado se relacionó con la aparición de tolerancia, dependencia física y psicológica, así como con eventos adversos que afectaron la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

El propósito de este estudio fue analizar la evidencia científica disponible sobre la dependencia al clonazepam en adultos mayores, identificando los principales factores de riesgo y describiendo los efectos adversos asociados a su consumo prolongado. La investigación buscó ofrecer una síntesis clara y ordenada de los hallazgos reportados en la literatura, con el fin de contribuir al conocimiento del problema y aportar elementos útiles para la práctica profesional en el ámbito farmacéutico y de la atención primaria.

La problemática examinada se relacionó con varias condiciones que favorecieron el uso mantenido de este medicamento. Entre ellas se encontraron la alta frecuencia de prescripción, la utilización prolongada en personas con insomnio o ansiedad, la automedicación, la limitada percepción del riesgo por parte de algunos pacientes y la presencia de polifarmacia, especialmente en adultos mayores. A ello se sumaron condiciones clínicas y sociales que aumentaron la exposición al clonazepam, como la coexistencia de trastornos mentales, la persistencia de síntomas del sueño y la dificultad para suspender el fármaco una vez instaurado el tratamiento. Estas circunstancias hicieron visible la necesidad de examinar con mayor detenimiento cómo se desarrolló la dependencia y cuáles fueron sus consecuencias en la salud.

El trabajo se organizó en cuatro capítulos. El primero presentó el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos de la investigación. El segundo desarrolló el marco teórico, donde se expusieron los antecedentes, bases científicas, efectos adversos, alternativas terapéuticas y aspectos legales del clonazepam. El tercero describió el marco metodológico, incluyendo la estrategia de búsqueda, los criterios de selección, la evaluación de calidad y la aplicación de PRISMA. El cuarto expuso el análisis de la información, la discusión de los hallazgos y la integración del metaanálisis exploratorio realizado.

CAPÍTULO I.

1.1. Planteamiento del problema.

La prevalencia del uso de benzodiazepinas, incluido el clonazepam, ha mantenido relevancia en la práctica clínica, particularmente en adultos mayores. Estos medicamentos se emplean principalmente en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, la epilepsia y el insomnio; sin embargo, su uso prolongado presenta un riesgo importante de dependencia, especialmente en poblaciones vulnerables (Alvarenga et al., 2008).

Las investigaciones han indicado que el uso prolongado e inadecuado del clonazepam puede favorecer el desarrollo de tolerancia, síntomas de abstinencia, deterioro cognitivo y afectación funcional en adultos mayores. En Brasil, se documentó una prevalencia importante de uso de benzodiazepinas en personas mayores que viven en la comunidad, con predominio en mujeres y con consumo prolongado de estos fármacos (Alvarenga et al., 2008). Asimismo, en adultos mayores se ha descrito asociación entre benzodiazepinas, polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales, lo que incrementa el riesgo de somnolencia, mareo, ataxia, letargia, hipotensión y deterioro psicomotor (Alvim et al., 2021).

De manera similar, en Santa Clara se describió un incremento en la prescripción ambulatoria de clonazepam, con predominio en personas mayores de 60 años, lo que refuerza la necesidad de vigilar su uso prolongado y sus posibles consecuencias clínicas en adultos mayores (Alemán Fernández, 2024). Esta situación se relacionó con la accesibilidad del

medicamento, la persistencia de síntomas ansiosos o del sueño, la limitada reevaluación terapéutica y la insuficiente percepción del riesgo asociado a su uso prolongado.

En este contexto, resultó pertinente formular la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, factores de riesgo, y sus efectos adversos asociado?

1.2. Justificación del estudio.

El estudio de la dependencia al clonazepam en adultos mayores permitió abordar una problemática de interés clínico y sanitario, debido a la frecuencia con que este medicamento ha sido utilizado en esta población y a las consecuencias que puede generar cuando su uso se prolonga. La importancia de esta investigación radicó en la necesidad de comprender con mayor profundidad los factores que favorecieron la dependencia, así como los efectos adversos asociados, con el fin de aportar evidencia útil para una atención más segura y racional en el ámbito farmacoterapéutico (Alvarenga et al., 2008; Alemán Fernández, 2024).

Desde la perspectiva académica y científica, esta revisión sistemática permitió reunir y analizar estudios que describieron el comportamiento del clonazepam en adultos mayores, sus patrones de uso, su relación con la polifarmacia y los riesgos clínicos derivados de la dependencia. Esta síntesis

resultó necesaria porque el problema no debía entenderse solo como una consecuencia del medicamento, sino como una situación influida por factores biológicos, sociales, terapéuticos y asistenciales. En este sentido, la investigación contribuyó a organizar el conocimiento disponible y a identificar áreas que requieren mayor profundización en futuros estudios (Alvarenga et al., 2008; Alvim et al., 2021).

En el plano práctico, esta investigación resultó útil para profesionales de la salud, particularmente para médicos, farmacéuticos y personal vinculado a la atención primaria, porque ofreció elementos para fortalecer la detección temprana de dependencia, mejorar la prescripción racional y prevenir eventos adversos en una población especialmente vulnerable. Al disponer de evidencia sobre los riesgos del uso prolongado del clonazepam en adultos mayores, se favoreció una toma de decisiones más cuidadosa en relación con la continuidad del tratamiento, la reducción progresiva de dosis y la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras (Alvim et al., 2021; American Geriatrics Society [AGS], 2023).

Además, la investigación tuvo relevancia social porque permitió visibilizar los riesgos del uso inadecuado de benzodiazepinas en adultos mayores, población que con frecuencia requiere acompañamiento familiar y seguimiento clínico continuo. La difusión de información clara y basada en evidencia pudo contribuir a fortalecer la educación sanitaria, reducir el uso prolongado no reevaluado y promover una cultura de uso responsable de

medicamentos con potencial de dependencia (Alemán Fernández, 2024; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], s. f.).

Finalmente, este estudio se justificó porque sus hallazgos pueden servir de apoyo para mejorar protocolos de seguimiento farmacoterapéutico, fortalecer estrategias de prevención y promover intervenciones orientadas a la seguridad del paciente. En conjunto, la investigación aportó una visión integral del problema y generó bases útiles para la práctica clínica, la gestión farmacéutica y el desarrollo de futuras investigaciones centradas en adultos mayores (Pottie et al., 2018; AGS, 2023).

1.3.Objetivos de la investigación.

1.3.1. Objetivo general.

Analizar las evidencias científicas sobre el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, los factores de riesgos y sus efectos adversos asociados mediante una revisión sistemática basada en la declaración PRISMA.

1.3.2.Objetivos específicos.

- a. Identificar y seleccionar estudios relevantes que abordaran la relación entre el uso de clonazepam, los factores de riesgo y los efectos adversos en adultos mayores.
- b. Evaluar la calidad metodológica y la validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática.
- c. Sintetizar la evidencia disponible sobre el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, los factores de riesgos y sus efectos adversos asociados.
- d. Analizar las implicaciones clínicas y farmacoterapéuticas relacionadas con la dependencia al clonazepam en adultos mayores.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos históricos.

El clonazepam se clasifica dentro del grupo de las benzodiazepinas, una categoría de agentes farmacológicos que surgió en la práctica clínica durante la década de 1960. Inicialmente, estos fármacos se formularon como sustitutos de los barbitúricos, con la intención de mitigar la probabilidad de dependencia y los efectos adversos graves. En 1975, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el clonazepam para el tratamiento de la epilepsia, y su aplicación se amplió posteriormente para incluir los trastornos de ansiedad y los trastornos del sueño. A lo largo de los años, la frecuencia de su prescripción ha aumentado entre el grupo demográfico de personas de edad avanzada, lo que se atribuye al aumento de la incidencia del insomnio y la ansiedad en esta población específica Griffin et al., 2021.

2.2. Definición del clonazepam.

El clonazepam se clasifica como un agente farmacéutico dentro de la categoría de las benzodiazepinas, que presenta características ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, anticonvulsivas y relajantes musculares. Este compuesto se emplea en el tratamiento de la epilepsia, los trastornos de ansiedad y ciertas afecciones relacionadas con el sueño. Su mecanismo farmacológico se basa en la mejora del ácido gamma-

aminobutírico (GABA), que actúa como neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central Mula y Kwan, 2019.

Desde el punto de vista químico, el clonazepam (7-nitro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) es una benzodiazepina nitrosustituida, derivada de la estructura básica diazepínica, cuya modificación en la posición 7 con un grupo nitro le confiere mayor potencia anticonvulsiva en comparación con otros compuestos del grupo. Su peso molecular es de aproximadamente 315,72 g/mol y se presenta como un polvo cristalino de color amarillo claro, prácticamente insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos. Estas propiedades fisicoquímicas determinaron tanto la elección de las formas farmacéuticas disponibles como el patrón de absorción y distribución que se observó en la práctica clínica (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s. f.).

En el mercado farmacéutico, el clonazepam se comercializa bajo distintas denominaciones comerciales, siendo Rivotril® uno de los nombres más reconocidos a nivel internacional. Las formas farmacéuticas habituales incluyen comprimidos orales de 0,5 mg y 2 mg, comprimidos bucodispersables, gotas orales y, en algunos países, una solución inyectable de uso hospitalario para el tratamiento del estado epiléptico. Esta diversidad de presentaciones permitió adaptar la posología a distintos perfiles de pacientes, incluidas las personas mayores, en quienes se

prefirió iniciar con dosis bajas para minimizar el riesgo de efectos adversos (U.S. Food and Drug Administration, 2023).

Conviene precisar que, a pesar de su clasificación general como ansiolítico-hipnótico, el clonazepam posee un perfil farmacológico particular dentro del grupo de las benzodiazepinas debido a su prolongada vida media de eliminación, su elevada potencia anticonvulsiva y su afinidad por subunidades específicas del receptor GABA-A. Estas características lo convirtieron en un fármaco de elección para ciertos cuadros neurológicos, pero al mismo tiempo aumentaron la probabilidad de acumulación, sedación residual y dependencia cuando se utilizó de manera prolongada, especialmente en adultos mayores (Mula y Kwan, 2019).

2.3. Importancia del tratamiento con clonazepam en adultos mayores.

En la población geriátrica, el clonazepam ha sido ampliamente utilizado para tratar trastornos de ansiedad, insomnio y ciertos síndromes neurológicos. Sin embargo, su uso en adultos mayores debe ser evaluado cuidadosamente debido a la alteración del metabolismo y la farmacocinética de los medicamentos en esta población. Con la edad, la función hepática y renal pueden disminuir, lo que afecta la eliminación del clonazepam y aumenta el riesgo de acumulación en el organismo.

El beneficio del clonazepam radica en su capacidad para proporcionar un alivio sintomático eficaz, permitiendo a los pacientes reducir la intensidad

de los síntomas de ansiedad y mejorar la calidad del sueño. No obstante, su uso prolongado se ha asociado con efectos adversos significativos, como deterioro cognitivo, aumento del riesgo de caídas y desarrollo de dependencia, lo que puede derivar en complicaciones clínicas y reducción de la calidad de vida.

Las guías clínicas de la American y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan evitar el uso prolongado de benzodiazepinas en adultos mayores debido a sus efectos adversos. Alternativamente, se sugiere la implementación de estrategias de reducción progresiva de dosis y la combinación con intervenciones no farmacológicas, como la terapia cognitivo-conductual.

La importancia del tratamiento con clonazepam en adultos mayores se inscribió dentro de un escenario clínico complejo, en el que coexistieron múltiples comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos cognitivos leves. En este contexto, el manejo de síntomas como el insomnio crónico, los cuadros ansiosos y ciertas crisis epilépticas requirió una valoración integral del balance entre los beneficios potenciales y los riesgos derivados del consumo continuado del fármaco. Por ello, las decisiones terapéuticas debieron sustentarse en una valoración geriátrica integral, que considerara tanto el estado funcional como la red de apoyo social del paciente.

Diversos estudios señalaron que las benzodiazepinas, incluido el clonazepam, se asociaron con un riesgo incrementado de eventos adversos graves en la población geriátrica, tales como caídas con fractura, deterioro cognitivo, accidentes de tránsito y reingresos hospitalarios. Por este motivo, los criterios de Beers de la American Geriatrics Society incluyeron a las benzodiazepinas dentro de la lista de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores, recomendando evitar su uso prolongado y privilegiar alternativas no farmacológicas o fármacos con mejor perfil de seguridad (American Geriatrics Society, 2023).

Sin embargo, el tratamiento con clonazepam mantuvo cierta justificación clínica en situaciones específicas, como el manejo de epilepsias resistentes, ciertos trastornos del movimiento durante el sueño y cuadros de ansiedad severa que no respondieron a otras alternativas. En estos escenarios, el papel del médico y del farmacéutico clínico se orientó a establecer una posología mínima eficaz, definir un horizonte temporal de tratamiento, monitorizar la aparición de efectos adversos y planificar de antemano una estrategia de retirada progresiva. La individualización del tratamiento se consolidó así como un principio fundamental en el abordaje de la farmacoterapia en el adulto mayor.

2.4. Farmacocinética del clonazepam.

La farmacocinética del clonazepam involucra su absorción rápida por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 4 horas

después de la administración. Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado, donde se transforma en metabolitos inactivos que se eliminan por la orina. En adultos mayores, la eliminación del clonazepam es más lenta, lo que prolonga su efecto farmacológico y aumenta el riesgo de acumulación en el organismo (Baek et al., 2022).

La farmacocinética del clonazepam en adultos mayores presentó modificaciones que ameritaron un análisis cuidadoso por parte del equipo de salud. La absorción intestinal del fármaco se mantuvo relativamente estable con la edad; sin embargo, la distribución corporal se vio afectada por el aumento del tejido graso y la disminución del agua corporal total, lo que prolongó el volumen aparente de distribución de un fármaco lipofílico como el clonazepam y, consecuentemente, alargó su tiempo de permanencia en el organismo. Esta característica explicó, en parte, la mayor susceptibilidad de los adultos mayores a presentar sedación diurna y alteraciones cognitivas asociadas al uso continuado del medicamento.

El metabolismo hepático del clonazepam se produjo principalmente por reducción del grupo nitro a un metabolito 7-amino y posterior acetilación a 7-acetamido, con participación de las enzimas del citocromo P450, en particular CYP3A4. La disminución fisiológica de la masa hepática y del flujo sanguíneo hepático en personas mayores se tradujo en una menor capacidad de aclaramiento, lo que incrementó el riesgo de acumulación cuando el fármaco se administró en dosis estándar. A su vez, la

coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4, como ciertos antifúngicos azólicos o macrólidos, potenció este efecto y elevó el riesgo de toxicidad.

La eliminación renal de los metabolitos del clonazepam también se vio condicionada por la reducción progresiva de la filtración glomerular asociada al envejecimiento. Aunque los metabolitos principales eran inactivos, su acumulación pudo contribuir a un perfil farmacocinético poco predecible en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por estas razones, las guías de práctica clínica recomendaron iniciar el tratamiento con dosis de hasta el 50 % menores que las habituales para el adulto joven y realizar incrementos lentos, basados en la respuesta clínica y la tolerancia individual.

2.5. Farmacodinámica del clonazepam.

El clonazepam actúa como modulador alostérico positivo del receptor GABA-A, facilitando la entrada de iones cloruro en las neuronas y reduciendo su excitabilidad. Esta acción explica su efecto ansiolítico, sedante y anticonvulsivante. En adultos mayores, se ha observado que la sensibilización de los receptores GABA puede potenciar su efecto depresor del sistema nervioso central, incrementando el riesgo de sedación excesiva y deterioro cognitivo (Silva et al., 2021).

Desde el punto de vista farmacodinámico, el clonazepam ejerció su acción mediante la unión alostérica positiva al complejo receptor GABA-A, potenciando la afinidad del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico por su sitio de unión. Esta interacción incrementó la frecuencia de apertura del canal de cloro asociado al receptor, lo que generó hiperpolarización neuronal y la consecuente reducción de la excitabilidad del sistema nervioso central. La alta afinidad del clonazepam por las subunidades alfa-1 y alfa-2 del receptor GABA-A explicó tanto su efecto anticonvulsivo como sus propiedades ansiolíticas y sedantes.

En adultos mayores se observó una sensibilidad farmacodinámica aumentada a las benzodiazepinas, independiente de los cambios farmacocinéticos. Diversas investigaciones sugirieron que este fenómeno se relacionó con modificaciones en la densidad y la sensibilidad de los receptores GABA-A en distintas regiones cerebrales, así como con alteraciones de la barrera hematoencefálica que favorecieron una mayor concentración del fármaco en el sistema nervioso central. Como resultado, dosis consideradas seguras en adultos jóvenes pudieron generar en personas mayores efectos sedantes intensos, deterioro psicomotor y riesgo elevado de caídas.

Adicionalmente, el efecto del clonazepam sobre estructuras como el sistema límbico, la formación reticular y el cerebelo justificó la diversidad de manifestaciones clínicas observadas durante su uso, que incluyeron

disminución de la ansiedad, sedación, ataxia, alteraciones de la coordinación y cambios en el patrón de sueño. La comprensión de estos mecanismos resultó fundamental para anticipar y prevenir efectos indeseados, así como para fundamentar las recomendaciones sobre la duración máxima del tratamiento, que en la mayoría de las guías clínicas se limitó a periodos cortos, salvo indicaciones específicas debidamente justificadas.

2.6. Efectos secundarios del clonazepam.

El uso prolongado de clonazepam en adultos mayores puede inducir efectos adversos como somnolencia, ataxia, confusión, pérdida de memoria y alteraciones en la coordinación motora. Además, el riesgo de caídas y fracturas es mayor debido a la reducción de los reflejos posturales. A nivel cognitivo, puede contribuir al deterioro de la memoria y al desarrollo de síntomas similares a la demencia cuando se utiliza por periodos prolongados (Wolters et al., 2023).

Los efectos secundarios del clonazepam abarcaron un amplio espectro de manifestaciones, que se clasificaron según su frecuencia, su intensidad y el sistema corporal afectado. Entre los más comunes se reportaron somnolencia, fatiga, mareos, ataxia, disminución de la concentración y trastornos de la memoria a corto plazo. Estos síntomas fueron especialmente relevantes en adultos mayores, en quienes incluso dosis bajas se asociaron con un riesgo significativo de caídas, fracturas de

cadera y accidentes domésticos. La aparición temprana de estos efectos requirió un seguimiento clínico estrecho durante las primeras semanas de tratamiento.

A nivel neuropsiquiátrico se documentaron, con menor frecuencia pero con gran impacto clínico, reacciones paradójicas como agitación, irritabilidad, agresividad, desinhibición conductual y, en algunos casos, ideación suicida. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes psiquiátricos previos y en personas mayores con demencia incipiente. Otros efectos descritos incluyeron disforia, depresión y empeoramiento de síntomas psicóticos, lo que obligó a una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento en pacientes con patología mental compleja (Dell’Osso et al., 2020).

Desde una perspectiva sistémica, el clonazepam también se asoció con efectos respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales. La depresión respiratoria fue una preocupación particular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño y en aquellos que recibieron simultáneamente opioides u otros depresores del sistema nervioso central. La hipotensión leve, la sequedad bucal, las náuseas, el estreñimiento y los trastornos sexuales completaron el perfil de eventos adversos documentados en la literatura clínica, todos ellos relevantes para una evaluación global del riesgo asociado al tratamiento.

2.7. Costos-beneficio del tratamiento.

El tratamiento con clonazepam en adultos mayores presenta un equilibrio entre su eficacia y los riesgos asociados. Si bien ofrece un alivio sintomático efectivo en el corto plazo, el uso prolongado conlleva riesgos de dependencia y síntomas de abstinencia. En términos económicos, los costos asociados al tratamiento pueden incrementarse debido a la necesidad de supervisión médica y manejo de efectos secundarios (Swati I Akanksha, 2021).

El análisis costo-beneficio del tratamiento con clonazepam debió considerar tanto los costos directos del medicamento y de los servicios sanitarios como los costos indirectos derivados de la pérdida de productividad, la dependencia funcional y los eventos adversos graves. Aunque el costo unitario del clonazepam genérico fue relativamente bajo, su uso prolongado se tradujo, en numerosos estudios, en un incremento del gasto sanitario debido a hospitalizaciones por caídas, deterioro cognitivo y manejo de síndromes de abstinencia. Estos elementos cuestionaron la aparente economía del tratamiento cuando se mantuvo más allá de los plazos recomendados.

Distintos modelos farmacoeconómicos compararon el clonazepam con alternativas como la terapia cognitivo-conductual para el insomnio, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para los trastornos de ansiedad y nuevos antiepilépticos para las crisis convulsivas. En

general, las intervenciones no farmacológicas presentaron una mejor relación costo-utilidad a mediano y largo plazo, dado que evitaron complicaciones asociadas al uso crónico de benzodiazepinas. Estos resultados respaldaron la necesidad de revisar los esquemas terapéuticos rutinarios y de promover alternativas con mejor perfil de seguridad.

En el contexto panameño y latinoamericano, los costos asociados al uso inadecuado de benzodiazepinas adquirieron especial relevancia debido a la alta prevalencia de polifarmacia en adultos mayores y a la limitada disponibilidad de programas estructurados de deprescripción. La inversión en formación profesional, en sistemas de prescripción electrónica con alertas de seguridad y en programas comunitarios de educación sanitaria se mostró costo-efectiva, ya que redujo la incidencia de eventos adversos graves y mejoró la calidad de vida de la población atendida.

2.8. Indicaciones médicas referentes al uso del clonazepam.

Las indicaciones para el uso del clonazepam en adultos mayores incluyen trastornos de ansiedad, insomnio severo y epilepsia refractaria. Se recomienda administrar la menor dosis efectiva posible para evitar la acumulación del fármaco en el organismo y reducir el riesgo de dependencia. Además, se enfatiza la necesidad de reevaluaciones periódicas para determinar la continuidad del tratamiento y considerar alternativas terapéuticas más seguras (Li et al., 2022).

Las indicaciones aprobadas para el clonazepam en distintas agencias regulatorias, incluidas la U.S. Food and Drug Administration y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, comprendieron principalmente el tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia y de ciertos tipos de epilepsia, como las ausencias atípicas, las crisis mioclónicas y los síndromes de Lennox-Gastaut. Estas indicaciones se establecieron con base en ensayos clínicos que demostraron eficacia a corto plazo, sin que se hubieran realizado estudios extensos que respaldaran su uso continuado durante años (U.S. Food and Drug Administration, 2023).

En la práctica clínica habitual, el clonazepam se prescribió ampliamente para indicaciones no incluidas en la ficha técnica, conocidas como uso fuera de etiqueta. Entre ellas destacaron el insomnio crónico, el síndrome de piernas inquietas, el trastorno del comportamiento del sueño REM, ciertos cuadros de bruxismo y manifestaciones de ansiedad generalizada. Aunque algunas de estas indicaciones encontraron sustento parcial en la literatura, otras carecieron de evidencia sólida y se mantuvieron como prácticas heredadas de generaciones anteriores de prescriptores.

Las guías clínicas internacionales recomendaron limitar la duración del tratamiento con clonazepam y otras benzodiazepinas a periodos no superiores a cuatro a doce semanas, incluyendo el periodo de retirada progresiva. En adultos mayores, esta recomendación se reforzó debido al

perfil de riesgo del medicamento. Sin embargo, en la realidad cotidiana se observó con frecuencia el mantenimiento del tratamiento por meses o años, situación que constituyó uno de los principales factores asociados al desarrollo de dependencia y a la aparición de eventos adversos clínicamente relevantes.

2.9. Interacciones farmacoterapéuticas y eventos críticos.

El clonazepam puede interactuar con diversos fármacos y sustancias, alterando su efectividad o aumentando el riesgo de toxicidad. Entre las interacciones más destacadas se encuentran:

Fármacos depresores del sistema nervioso central: opioides, antidepresivos tricíclicos y otros sedantes potencian el efecto depresor del clonazepam, aumentando el riesgo de somnolencia profunda, depresión respiratoria y coma.

Inhibidores y activadores del citocromo P450: fármacos como el ketoconazol pueden aumentar la concentración plasmática de clonazepam, mientras que la rifampicina y la carbamazepina pueden disminuir su eficacia.

Barbitúricos: La combinación de clonazepam con barbitúricos como el fenobarbital puede intensificar la depresión del sistema nervioso central, aumentando el riesgo de sedación excesiva, depresión respiratoria y coma.

Antibióticos: Algunos antibióticos como la eritromicina y la claritromicina pueden inhibir el metabolismo hepático del clonazepam, incrementando sus niveles plasmáticos y potenciando sus efectos sedantes.

Alcohol: El consumo de alcohol junto con clonazepam incrementa significativamente el riesgo de sedación extrema, deterioro cognitivo, falta de coordinación y depresión respiratoria.

Con anticonvulsivantes: Al combinarse con otros anticonvulsivantes como la fenitoína o el ácido valproico, pueden presentarse alteraciones en el metabolismo hepático, aumentando o disminuyendo la concentración del fármaco en plasma

El uso conjunto de clonazepam con otras benzodiazepinas, como el diazepam o el alprazolam, incrementa la probabilidad de desarrollar tolerancia y dependencia, además de aumentar el riesgo de eventos adversos graves como depresión respiratoria y síndrome de abstinencia severo en la discontinuación abrupta del tratamiento.

Las guías clínicas enfatizan la necesidad de individualizar el tratamiento y reducir gradualmente la dosis para minimizar riesgos. En casos de intoxicación, el flumazenil puede ser utilizado como antagonista específico para revertir sus efectos depresores.

El clonazepam mostró un perfil de interacciones farmacoterapéuticas amplio, debido principalmente a su metabolismo a través de la enzima

CYP3A4 y a sus efectos farmacodinámicos sobre el sistema nervioso central. Entre las interacciones más relevantes se identificaron las que se produjeron con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, claritromicina y ciertos antirretrovirales, que aumentaron las concentraciones plasmáticas del clonazepam y, por consiguiente, su efecto sedante. En sentido inverso, los inductores enzimáticos como rifampicina, carbamazepina y fenobarbital redujeron sus niveles, comprometiendo la eficacia terapéutica.

Desde una perspectiva farmacodinámica, la combinación del clonazepam con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos opioides, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, alcohol y antidepresivos sedantes, incrementó el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda y eventos cardiovasculares adversos. La asociación con opioides recibió especial atención en años recientes, ya que se vinculó con un aumento significativo de las muertes por sobredosis a nivel global, motivo por el cual diferentes agencias sanitarias emitieron alertas específicas sobre esta combinación (Pottie et al., 2018).

En el contexto del adulto mayor, la elevada prevalencia de polifarmacia incrementó la probabilidad de interacciones clínicamente significativas. Pacientes con tratamiento para enfermedades cardiovasculares, diabetes, dolor crónico y trastornos psiquiátricos podían recibir simultáneamente cinco o más medicamentos, lo que multiplicó las posibilidades de eventos

críticos como caídas, hospitalizaciones por delirium y descompensaciones de patologías de base. La revisión periódica del esquema terapéutico, idealmente con apoyo de un farmacéutico clínico, se consolidó como una intervención esencial para mitigar estos riesgos.

2.10. Índices de toxicidad del clonazepam en Panamá.

En Panamá, la seguridad de las benzodiazepinas, incluido el clonazepam, ha sido objeto de vigilancia por parte del Ministerio de Salud. Según el Ministerio de Salud (2020), la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas emitió una nota de seguridad en la que advirtió sobre los riesgos de abuso, mal uso, adicción, dependencia física y reacciones de abstinencia asociados a este grupo farmacológico. Asimismo, recomendó que la dosis y la duración del tratamiento se limitaran al mínimo necesario y que la suspensión del medicamento se realizara de forma gradual para disminuir el riesgo de reacciones agudas de abstinencia. El documento también indicó que en Panamá se encontraban registrados productos comerciales con principios activos del grupo de las benzodiazepinas y que, ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia, se habían recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas relacionadas con benzodiazepinas y con el riesgo de abuso, mal uso y adicción. Estos elementos respaldan la necesidad de fortalecer la vigilancia de su prescripción y uso seguro, especialmente en adultos mayores.

2.11. Efectos negativos en el embarazo.

El clonazepam atraviesa la placenta y puede afectar al feto durante el embarazo. Su uso durante el primer trimestre ha sido asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, incluyendo defectos cardíacos y labio leporino. Además, la exposición prolongada en el útero puede causar síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por irritabilidad, hipotonía y dificultades respiratorias en los recién nacidos.

Los efectos negativos del clonazepam durante el embarazo se enmarcaron dentro del perfil de riesgo común a las benzodiazepinas, aunque con consideraciones particulares relacionadas con su prolongada vida media y su capacidad de atravesar la barrera placentaria. Diversas investigaciones señalaron una posible asociación entre el uso de clonazepam en el primer trimestre y un ligero incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, aunque la evidencia disponible no fue concluyente y dependió en gran medida del diseño y la magnitud de los estudios analizados.

El uso del clonazepam durante el tercer trimestre del embarazo y en periodos cercanos al parto se asoció con manifestaciones neonatales como hipotonía, dificultad para succionar, apnea, hipotermia y, en algunos casos, síndrome de abstinencia neonatal. Estas complicaciones, aunque generalmente reversibles, requirieron monitorización en unidades especializadas y un manejo cuidadoso del proceso de retirada del fármaco. En consecuencia, se recomendó evitar su uso durante el embarazo

siempre que fuera posible y, cuando resultó imprescindible, mantenerlo a la mínima dosis efectiva.

En el periodo de lactancia, la excreción del clonazepam por la leche materna se documentó en cantidades clínicamente relevantes, lo que justificó precauciones específicas. Aunque algunos estudios sugirieron que la exposición del lactante fue baja, se reportaron casos de sedación, dificultad para alimentarse y problemas de ganancia ponderal en bebés cuyas madres recibieron dosis elevadas o tratamiento prolongado. Por ello, las recomendaciones clínicas favorecieron el uso de benzodiazepinas con vidas medias más cortas o, preferiblemente, la consideración de alternativas no farmacológicas durante este periodo (Guzmán-Delgado et al., 2024).

2.12. Fraccionamiento de dosis y alternativas terapéuticas para la dependencia.

En pacientes con dependencia al clonazepam, el fraccionamiento de dosis es una estrategia utilizada para reducir progresivamente el consumo del fármaco. Este enfoque consiste en dividir la dosis diaria en porciones más pequeñas, administradas en intervalos regulares, con el objetivo de minimizar los síntomas de abstinencia y permitir una adaptación gradual del organismo.

El proceso de fraccionamiento debe ser monitoreado por un profesional de la salud, quien ajustará las dosis en función de la respuesta del paciente y la aparición de efectos adversos. Esta técnica es especialmente útil en adultos mayores, quienes pueden presentar una mayor sensibilidad a los efectos sedantes del clonazepam.

El fraccionamiento de dosis del clonazepam en pacientes con dependencia se concibió como una estrategia clínica orientada a permitir una retirada progresiva del medicamento, con el objetivo de minimizar la intensidad del síndrome de abstinencia y favorecer la adherencia al proceso de deprescripción. Esta estrategia se apoyó en la posibilidad de utilizar comprimidos divisibles, formas farmacéuticas líquidas y, en algunos casos, fórmulas magistrales adaptadas a las necesidades de cada paciente, todo ello con apoyo del farmacéutico clínico.

Los esquemas habituales de reducción contemplaron disminuciones del 10 al 25 % de la dosis inicial cada dos a cuatro semanas, ajustándose a la respuesta individual y a la presencia de síntomas de retirada. En pacientes con uso prolongado o dosis elevadas, se prefirió un descenso aún más lento, con etapas de estabilización para consolidar los logros alcanzados. La participación activa del paciente, así como un seguimiento clínico estrecho, fueron elementos esenciales para garantizar la seguridad y el éxito de este proceso (Pottie et al., 2018).

En algunos contextos clínicos se utilizó la conversión a benzodiazepinas de vida media más larga, como el diazepam, para facilitar la retirada gradual cuando la deprescripción directa del clonazepam resultó difícil. Esta práctica permitió suavizar las fluctuaciones de concentración plasmática y reducir la aparición de síntomas intercurrentes. Sin embargo, su implementación requirió consideración cuidadosa de las equivalencias farmacológicas, del riesgo de acumulación en adultos mayores y de las preferencias del paciente, en el marco de un proceso de toma de decisiones compartido entre el equipo asistencial y el usuario.

2.13. Alternativas terapéuticas.

Además del fraccionamiento de dosis, existen diversas alternativas terapéuticas para abordar la dependencia al clonazepam, incluyendo:

Terapia Cognitivo-Conductual (TCC): Esta intervención psicológica ayuda a los pacientes a identificar y modificar los pensamientos y comportamientos relacionados con la dependencia.

Farmacoterapia Sustitutiva: En algunos casos, se puede considerar el uso de otros medicamentos como los antidepresivos o ansiolíticos no benzodiazepínicos para manejar los síntomas de ansiedad.

Apoyo Psicosocial: La participación en grupos de apoyo y programas de rehabilitación proporciona un entorno de contención emocional y promueve la adherencia al tratamiento.

Intervenciones Holísticas: Técnicas como la meditación, el yoga y la acupuntura pueden complementar el tratamiento farmacológico y psicológico, ayudando a reducir el estrés y mejorar el bienestar emocional.

Las benzodiazepinas, incluido el clonazepam, también pueden afectar el desarrollo neurológico del feto, lo que aumenta el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en la infancia. Por estas razones, las guías clínicas recomiendan evitar el uso de clonazepam durante el embarazo, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos potenciales (Suga et al., 2021).

Las alternativas terapéuticas al clonazepam en el manejo del insomnio crónico se centraron progresivamente en la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), considerada como tratamiento de primera línea por las principales guías clínicas internacionales. Esta intervención, basada en componentes como el control de estímulos, la restricción del sueño, la reestructuración cognitiva y la educación en higiene del sueño, demostró efectividad sostenida sin los riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Su limitación principal fue la disponibilidad de profesionales capacitados, lo que motivó el desarrollo de modalidades de TCC-I autoaplicada y mediante plataformas digitales.

En el manejo de los trastornos de ansiedad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores duales de recaptación de serotonina y noradrenalina se establecieron como opciones de primera

línea para el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y otras condiciones afines. Estos fármacos presentaron un perfil de seguridad más favorable a largo plazo, aunque requirieron periodos de inicio más prolongados y vigilancia de efectos adversos específicos. La combinación temporal con benzodiazepinas durante las primeras semanas del tratamiento se utilizó en algunos casos, siempre con planificación de la retirada posterior.

Para el manejo de la epilepsia, especialmente en adultos mayores, surgieron alternativas con mejor perfil farmacológico, como lamotrigina, levetiracetam, gabapentina y lacosamida, que ofrecieron menor potencial de interacciones, menor efecto sedante y mayor adecuación a los pacientes con polifarmacia. Asimismo, el desarrollo de intervenciones complementarias, como la actividad física regular, la terapia ocupacional, las técnicas de mindfulness y los programas de rehabilitación cognitiva, amplió el repertorio terapéutico disponible para abordar los problemas de salud mental y neurológicos sin recurrir a fármacos con elevado potencial de dependencia (American Geriatrics Society, 2023).

2.14. Marco legal del clonazepam en Panamá.

En Panamá, el uso y control del clonazepam están regulados por la Ley de Medicamentos y Sustancias Controladas, establecida bajo el Ministerio de Salud (MINSAL) y la Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Farmacéuticos (ANAMEP). El clonazepam es clasificado como un

medicamento de control especial debido a su potencial de abuso y dependencia.

La venta y distribución de clonazepam requieren receta médica retenida, lo que implica un control estricto en su prescripción y dispensación. Además, las farmacias y centros de salud están obligados a llevar un registro detallado del manejo de estos medicamentos, garantizando su uso adecuado y minimizando el desvío hacia usos indebidos.

En casos de abuso o dependencia, el sistema de salud panameño ofrece programas de tratamiento y rehabilitación para pacientes con trastornos por el consumo de benzodiazepinas. Estos programas incluyen terapias de desintoxicación, tratamiento farmacológico y apoyo psicológico.

La legislación panameña también contempla sanciones para la prescripción y comercialización indebida del clonazepam, así como la promoción de campañas de concienciación para prevenir su abuso, especialmente entre jóvenes y adultos mayores.

El marco legal del clonazepam en Panamá se estableció dentro del conjunto de regulaciones aplicables a las sustancias controladas, conforme a la legislación nacional sobre fármacos psicotrópicos y a los compromisos derivados de los tratados internacionales en materia de fiscalización de drogas. La inclusión del clonazepam en la lista de sustancias controladas implicó requisitos específicos para su importación,

distribución, dispensación y prescripción, con el fin de prevenir el uso indebido y el desvío hacia el mercado ilícito.

Desde el punto de vista de la prescripción, el clonazepam debió expendirse mediante recetario oficial, en formato preestablecido, con identificación clara del prescriptor, del paciente y de la cantidad dispensada. Las farmacias estuvieron obligadas a llevar registros precisos de cada dispensación y a conservar la documentación durante los plazos definidos por la autoridad regulatoria. Estas medidas tuvieron como propósito garantizar la trazabilidad del medicamento y permitir la detección oportuna de patrones de uso potencialmente problemáticos.

Las autoridades sanitarias también establecieron lineamientos sobre la cantidad máxima de medicamento que pudo prescribirse en una sola receta, así como sobre la duración de los tratamientos sujetos a vigilancia especial. La vigilancia administrativa se complementó con acciones de inspección a establecimientos farmacéuticos, capacitación a profesionales y sensibilización a la población usuaria. La articulación entre la regulación farmacéutica y las políticas de salud pública constituyó un eje central para promover el uso racional del clonazepam y reducir los riesgos asociados a su utilización prolongada en la población general.

2.15. Uso regulado del clonazepam y seguridad del tratamiento.

El clonazepam pertenece al grupo de las benzodiazepinas y su uso exige supervisión clínica, individualización de la dosis y reevaluación periódica del tratamiento. La documentación técnica oficial advierte que todo tratamiento con benzodiazepinas puede producir dependencia física o psíquica, especialmente cuando se prolonga durante largo tiempo o se administran dosis elevadas. De igual forma, se señala que el riesgo aumenta en personas con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o medicamentos, lo que obliga a valorar cuidadosamente la indicación, la duración prevista del tratamiento y las condiciones clínicas del paciente antes de mantenerlo de forma continua (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, s. f.).

Desde la perspectiva regulatoria, las fichas técnicas y etiquetas oficiales también destacan que el clonazepam no debe considerarse un medicamento inocuo por el solo hecho de ser prescrito. La información autorizada por agencias regulatorias insiste en que su uso continuado puede conducir a dependencia clínicamente significativa y que la reducción brusca o la suspensión repentina pueden precipitar reacciones de abstinencia graves, incluso potencialmente mortales. Esto convierte al clonazepam en un fármaco que requiere vigilancia estrecha, tanto durante el inicio del tratamiento como en la fase de mantenimiento y retirada (U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2023; AEMPS, s. f.).

El uso regulado del clonazepam y la seguridad del tratamiento dependieron de un conjunto de procesos integrados, que abarcaron desde la prescripción y la dispensación hasta el seguimiento clínico y la educación al paciente. La regulación administrativa del medicamento, sin acompañamiento de prácticas clínicas adecuadas, resultó insuficiente para garantizar la seguridad. Por el contrario, la combinación de un marco normativo riguroso con la implementación de protocolos clínicos basados en la evidencia mostró mejores resultados en términos de reducción de eventos adversos y mejora de la calidad asistencial.

Entre las prácticas que contribuyeron a la seguridad destacaron la prescripción por escrito con duración definida, la indicación expresa de la dosis máxima diaria, la identificación de pacientes con factores de riesgo y la implementación de sistemas de prescripción electrónica con alertas de interacciones, duplicidades terapéuticas y duración excesiva del tratamiento. Estos sistemas, ampliamente utilizados en países con sistemas de salud digitalizados, redujeron de manera significativa los errores de prescripción y dispensación asociados a las benzodiazepinas.

En el ámbito comunitario, la educación sanitaria desempeñó un papel central en la consolidación del uso seguro del clonazepam. Las intervenciones dirigidas a pacientes y cuidadores, basadas en información clara sobre los beneficios, los riesgos, la duración prevista del tratamiento y las pautas de retirada, se asociaron con una mayor adherencia a los

planes terapéuticos y con una menor probabilidad de uso prolongado o recurrente. La participación de los farmacéuticos comunitarios fue particularmente relevante en la entrega de esta información durante el momento de la dispensación.

2.16. Vulnerabilidad farmacológica en adultos mayores.

En las personas adultas mayores, el uso de benzodiazepinas debe interpretarse dentro del contexto del envejecimiento fisiológico, la comorbilidad y la polifarmacia. Los Criterios Beers 2023 señalan que los adultos mayores presentaron mayor sensibilidad a las benzodiazepinas y disminución del metabolismo de algunos agentes, por lo que su uso se asocia con deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes de tránsito. Aunque puede haber situaciones clínicas en las que estas moléculas mantengan utilidad terapéutica, la recomendación general es evitar su uso rutinario en este grupo etario salvo indicaciones justificadas y con objetivos claramente definidos (American Geriatrics Society [AGS], 2023).

La importancia de este señalamiento radica en que la población de mayor edad no solo enfrenta un mayor riesgo de reacciones adversas, sino también una menor reserva funcional para tolerarlas. En la práctica clínica, una reacción como somnolencia, enlentecimiento psicomotor o alteración del equilibrio puede tener consecuencias mucho más relevantes en un adulto mayor que en un paciente joven, debido a la posibilidad de caídas,

pérdida de autonomía y deterioro en las actividades de la vida diaria. Por ello, la elección del clonazepam en este grupo debe acompañarse de seguimiento clínico y farmacéutico, valoración funcional y análisis de tratamientos concomitantes (AGS, 2023; Alvarenga et al., 2008).

La vulnerabilidad farmacológica en adultos mayores constituyó un fenómeno multifactorial, en el que confluyeron cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, comorbilidades crónicas, polifarmacia, fragilidad y factores sociales como el aislamiento, las dificultades económicas y la limitada red de apoyo familiar. En este contexto, la utilización de medicamentos como el clonazepam debió considerar no solo el efecto farmacológico individual, sino también la interacción de estos elementos para garantizar una atención integral y centrada en la persona.

Los cambios fisiológicos del envejecimiento, como la disminución de la masa muscular, el incremento del tejido adiposo, la reducción del flujo sanguíneo hepático y renal y las modificaciones en la composición de las proteínas plasmáticas, alteraron la farmacocinética y la farmacodinámica de numerosos medicamentos. En el caso del clonazepam, estos cambios se tradujeron en una mayor sensibilidad central, una vida media prolongada y un riesgo incrementado de acumulación, factores que reforzaron la necesidad de utilizar dosis menores y esquemas de tratamiento más cortos.

Adicionalmente, la presencia de fragilidad clínica y de síndromes geriátricos como la sarcopenia, la incontinencia, las caídas recurrentes y el deterioro cognitivo aumentó la susceptibilidad a los efectos adversos del clonazepam. Estos pacientes requirieron una valoración integral antes de iniciar o mantener el tratamiento, así como un seguimiento programado que incluyera la revisión periódica del esquema farmacológico, la evaluación funcional y cognitiva y la implementación de medidas no farmacológicas para abordar las condiciones que motivaron la prescripción inicial (Alvim et al., 2021).

2.17. Desarrollo de dependencia y tolerancia.

La dependencia al clonazepam debe entenderse como un proceso progresivo que puede iniciarse con el uso terapéutico y consolidarse con la exposición sostenida en el tiempo. La evidencia recogida en la presente revisión sistemática y en otras fuentes señaló que el riesgo de dependencia aumenta a medida que se prolonga el tratamiento. En un estudio europeo reciente se indicó que el riesgo de dependencia a benzodiazepinas puede incrementarse después de tres meses de uso y elevarse aún más tras doce meses de exposición, lo que refuerza la necesidad de evitar tratamientos prolongados sin reevaluación clínica periódica (Lukačšínová et al., 2024). La tolerancia constituyó otro componente relevante de este fenómeno. A medida que el organismo se adapta al fármaco, algunos pacientes percibieron una disminución del efecto inicial y pudieron tender a solicitar aumentos de dosis o a prolongar

el tratamiento. En adultos mayores atendidos en un servicio especializado de psicogeriatría, se observó que los pacientes con dependencia a benzodiazepinas presentaron mayor tiempo de consumo, mayor dosificación y más síntomas de tolerancia y abstinencia que quienes no desarrollaron dependencia, lo que confirmó la relación entre exposición mantenida y cronificación del problema (Minaya et al., 2009). Además, la coexistencia de dependencia física y psicológica reforzó el patrón de uso crónico y dificultó los procesos de reducción progresiva del tratamiento en esta población (Maravillas-Estrada et al., 2023).

2.18. Síndrome de abstinencia y retirada del medicamento.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del clonazepam puede originar un síndrome de abstinencia caracterizado por ansiedad intensa, agitación, alteraciones del sueño, sudoración, cefalea, irritabilidad, temblor, confusión y convulsiones. La ficha técnica de la (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS añade que también pueden presentarse diarrea, mialgias, cambios del estado de ánimo y, en situaciones más graves, alteraciones perceptivas, hipersensibilidad a estímulos, alucinaciones y crisis epilépticas. De forma concordante, la FDA advierte que algunas personas pueden desarrollar un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas que persisten durante semanas o incluso más de doce meses (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [AEMPS], s. f.; U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2023).

Estos hallazgos explican por qué la retirada del medicamento no debe realizarse de manera abrupta. La necesidad de un descenso gradual responde no solo al objetivo de evitar síntomas severos, sino también a la posibilidad de que el paciente interprete el malestar de la retirada como reaparición de la enfermedad inicial. Por ello, en la práctica clínica la suspensión del clonazepam debe ser planificada, gradual y acompañada por seguimiento, educación al paciente y vigilancia de síntomas residuales, especialmente cuando existe consumo crónico o antecedentes de ansiedad, insomnio o dependencia previa (Pottie et al., 2018; FDA, 2023).

El síndrome de abstinencia del clonazepam constituyó una manifestación clínica de gran relevancia para la seguridad del paciente, especialmente en quienes habían recibido el medicamento durante periodos prolongados o en dosis elevadas. Los síntomas se clasificaron habitualmente en tres grupos: síntomas de rebote, en los que reaparecieron de forma intensificada las manifestaciones que motivaron la prescripción; síntomas de abstinencia propiamente dichos, asociados al desequilibrio neuroquímico; y manifestaciones de origen psicosocial, vinculadas al temor y la inseguridad ante la retirada del fármaco.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyeron ansiedad, insomnio, irritabilidad, temblor, palpitaciones, sudoración, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, parestesias y, en casos graves, crisis convulsivas y cuadros de delirium. La intensidad y la duración del síndrome

dependieron de variables como la dosis previa, el tiempo de uso, el patrón de retirada, la presencia de comorbilidades psiquiátricas y la edad del paciente. En adultos mayores, los síntomas pudieron presentarse de manera atípica, manifestándose como confusión, deterioro funcional o caídas inexplicadas.

El abordaje del síndrome de abstinencia requirió una planificación cuidadosa de la retirada, con esquemas individualizados de reducción progresiva, apoyo psicológico y, en algunos casos, intervenciones farmacológicas adyuvantes para el manejo de síntomas específicos. La conversión a una benzodiazepina de vida media larga, la utilización de antidepresivos para el manejo de síntomas ansiosos persistentes y la implementación de programas estructurados de seguimiento clínico se asociaron con mejores resultados. El reconocimiento temprano del síndrome y la educación previa del paciente contribuyeron a reducir las complicaciones y a aumentar la probabilidad de éxito en el proceso de retirada.

2.19. Repercusiones cognitivas, funcionales y riesgo de caídas.

El uso prolongado de benzodiazepinas se ha asociado con un conjunto de consecuencias clínicas que comprometen la funcionalidad del paciente. Entre las más descritas se encuentran la sedación, la alteración de la atención, la disminución de la concentración, la lentitud de reflejos, la debilidad muscular, la ataxia, el deterioro psicomotor y la reducción del rendimiento

cognitivo. La evidencia reciente en población mayor reafirmó que estas consecuencias se relacionan con síndromes geriátricos como caídas, fracturas, deterioro funcional, delirium y alteración cognitiva, todos ellos con impacto directo sobre la calidad de vida y la independencia del paciente (Lukačšínová et al., 2024; American Geriatrics Society [AGS], 2023).

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática mostraron resultados consistentes en esta línea. Alvarenga et al. (2008) identificaron uso prolongado y predominio femenino en adultos mayores que consumían benzodiazepinas, mientras que Alvim et al. (2021) describieron asociación con polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales, además de somnolencia, mareo, ataxia, letargia e hipotensión. Por su parte, Minaya et al. (2009) reportaron peor desempeño cognoscitivo y menor funcionamiento psicosocial en pacientes con dependencia. En conjunto, estos hallazgos refuerzan que el impacto del clonazepam no debe limitarse al síntoma tratado, sino extenderse a la función global del paciente y a su seguridad cotidiana.

Desde una perspectiva clínica, estas repercusiones adquieren especial importancia en adultos mayores debido a la mayor fragilidad asociada al envejecimiento, la presencia de comorbilidades y la frecuente coexistencia de polifarmacia. En este grupo, incluso alteraciones leves del equilibrio, la memoria o la coordinación pueden traducirse en pérdida de autonomía, aumento del riesgo de caídas y mayor necesidad de apoyo familiar o

institucional. Por ello, el uso continuado de clonazepam exige una valoración periódica del estado cognitivo y funcional del paciente, así como una revisión cuidadosa de la indicación, la dosis y la duración del tratamiento (Dell’Osso et al., 2020; Pottie et al., 2018).

2.20. Deprescripción y estrategias de reducción progresiva

La deprescripción se ha consolidado como una estrategia clínica y farmacoterapéutica para reducir o suspender medicamentos cuyo balance beneficio-riesgo deja de ser favorable. En el caso de las benzodiazepinas y fármacos relacionados, la guía de práctica clínica basada en evidencia recomendó ofrecer de prescripción gradual a los adultos mayores de 65 años, independientemente de la duración del tratamiento. Esta recomendación se sustentó en la evidencia de que la reducción lenta, acompañada por información clara y apoyo clínico, mejora la probabilidad de éxito y disminuye los riesgos asociados a la suspensión brusca (Pottie et al., 2018).

La deprescripción no debe entenderse como una simple orden de suspensión, sino como un proceso estructurado que incluye evaluación de la indicación actual, análisis de riesgos, diseño de un esquema de descenso, monitoreo de la respuesta y medidas complementarias no farmacológicas. En este contexto, las intervenciones cognitivo-conductuales, la higiene del sueño, el acompañamiento psicoeducativo y

el control de síntomas asociados pueden facilitar la retirada. De esta manera, la reducción del clonazepam se integra a una estrategia más amplia de uso racional, seguridad del paciente y minimización del daño (Pottie et al., 2018; AGS, 2023).

La deprescripción del clonazepam se consolidó como una intervención clínica esencial en la atención de adultos mayores con uso prolongado del medicamento. Esta práctica se definió como el proceso planificado y supervisado de retirada o reducción de fármacos cuyo balance riesgo-beneficio resultó desfavorable para el paciente. La deprescripción no se limitó a la simple suspensión del medicamento, sino que comprendió una valoración integral, una planificación individualizada y un seguimiento estructurado que aseguraran la seguridad y la satisfacción del paciente (Pottie et al., 2018).

Diversas guías de práctica clínica desarrollaron algoritmos específicos para la deprescripción de benzodiazepinas en adultos mayores. Entre ellas destacó la guía canadiense liderada por Pottie y colaboradores, que estableció recomendaciones detalladas sobre selección de candidatos, ritmo de reducción, manejo de síntomas y seguimiento. Asimismo, se desarrollaron herramientas como STOPP/START y los criterios de Beers, que apoyaron a los profesionales en la identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas y en la priorización de intervenciones de revisión farmacológica.

El éxito de la deprescripción dependió en gran medida de la participación activa del paciente, de la calidad de la comunicación clínica y de la disponibilidad de alternativas terapéuticas no farmacológicas. La implementación de modelos colaborativos entre médicos, farmacéuticos, psicólogos y enfermeros, especialmente en el ámbito de la atención primaria, mostró resultados favorables en términos de reducción de la dosis, suspensión del medicamento y mejora de la calidad de vida. Estos modelos también facilitaron la identificación temprana de pacientes en riesgo y la prevención de la cronificación del consumo.

2.21. Papel del farmacéutico en la prevención de la dependencia.

El farmacéutico cumple una función relevante en la prevención y detección temprana de problemas relacionados con el uso prolongado de clonazepam. Su participación incluye la revisión de la indicación, la duración del tratamiento, la dosis utilizada, la presencia de duplicidad terapéutica, la identificación de interacciones y la detección de señales de dependencia, tolerancia o abstinencia. En pacientes con polifarmacia, su intervención resulta especialmente valiosa, ya que puede detectar combinaciones de riesgo con otros depresores del sistema nervioso central, así como patrones de consumo mantenido sin reevaluación adecuada (AGS, 2023; Alvim et al., 2021).

Además del control técnico de la farmacoterapia, el profesional farmacéutico participa en la educación sanitaria del paciente y su familia.

Informar sobre los riesgos del uso prolongado, la necesidad de evitar suspensión brusca, la importancia de no mezclar el medicamento con alcohol y la conveniencia de acudir a seguimiento médico periódico son acciones que contribuyen a disminuir el uso inapropiado. En el marco de la atención primaria, este rol adquiere especial importancia porque permite articular prescripción racional, farmacovigilancia y seguimiento terapéutico dentro de una misma estrategia de cuidado (AEMPS, s. f.; Pottie et al., 2018).

El papel del farmacéutico en la prevención de la dependencia al clonazepam se desarrolló en distintos niveles de la atención, desde la dispensación responsable en la farmacia comunitaria hasta la participación activa en programas de revisión farmacoterapéutica en hospitales y centros de atención primaria. La cercanía del farmacéutico con el paciente y la frecuencia con la que se realizaron las dispensaciones brindaron una oportunidad privilegiada para identificar patrones de uso problemáticos, signos tempranos de dependencia y oportunidades de mejora terapéutica.

Las intervenciones farmacéuticas documentadas incluyeron la educación al paciente sobre el uso correcto del medicamento, la duración prevista del tratamiento, los riesgos asociados al consumo prolongado y las estrategias para manejar el insomnio o la ansiedad sin recurrir a fármacos. Asimismo, los farmacéuticos participaron en la identificación de pacientes candidatos a deprescripción, en el diseño de esquemas de retirada y en el seguimiento

clínico durante el proceso de reducción de dosis. Estas intervenciones, sustentadas en la atención farmacéutica, mostraron impactos positivos sobre la calidad de la prescripción y la seguridad del paciente (Silva et al., 2021).

En el contexto de la atención primaria, los farmacéuticos clínicos asumieron funciones complementarias, como la conciliación medicamentosa, la revisión periódica de los esquemas terapéuticos en pacientes polimedicados, la participación en comités de farmacia y terapéutica y la formación de profesionales y estudiantes. Su integración en equipos interdisciplinarios fortaleció el manejo integral del paciente y permitió consolidar prácticas basadas en la evidencia, orientadas a reducir el uso inapropiado de benzodiazepinas y a promover alternativas seguras y eficaces.

2.22. Educación sanitaria y prevención del uso prolongado.

La educación sanitaria dirigida al paciente constituyó una medida preventiva frente a la dependencia al clonazepam. Muchos usuarios desconocieron que una benzodiazepina prescrita podía ocasionar dependencia, tolerancia y síntomas de abstinencia cuando se utilizaba durante un periodo prolongado. Las agencias regulatorias y las guías clínicas coincidieron en la necesidad de advertir a los pacientes sobre la duración prevista del tratamiento, los riesgos de la reducción brusca, la interferencia con actividades que requieren alerta mental y la posibilidad de deterioro del juicio, el

pensamiento o la coordinación motora (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], s. f.; U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2023).

La prevención del uso prolongado también dependió de una reevaluación periódica del tratamiento. Cuando el paciente fue informado de que el medicamento no debía mantenerse indefinidamente y comprendió los riesgos asociados a su continuidad, resultó más probable la aceptación de estrategias de reducción y alternativas terapéuticas. Esta educación debió adaptarse al contexto del adulto mayor, considerando su nivel de comprensión, apoyo familiar, carga de enfermedad y coexistencia de otros medicamentos. De esta manera, la información clara y continua se convirtió en una herramienta de seguridad clínica y en una intervención de salud pública (American Geriatrics Society [AGS], 2023; Lukačišinová et al., 2024).

2.23. Implicaciones para la atención primaria y la gestión farmacéutica

En la atención primaria, el clonazepam representa un ejemplo de cómo un medicamento clínicamente útil puede convertirse en una fuente de complicaciones cuando su uso se prolonga sin supervisión suficiente. La presente revisión evidenció asociación entre el consumo prolongado de clonazepam, el insomnio, la polifarmacia, la dependencia, los síntomas de abstinencia y las interacciones medicamentosas. Asimismo, el metaanálisis exploratorio mostró una prevalencia combinada de dependencia de 60.5% y una prevalencia combinada de uso de 20.4% en los estudios

comparables incluidos, lo que refuerza la relevancia del problema en la población adulta mayor (Maravillas-Estrada et al., 2023; Minaya et al., 2009).

Desde la gestión farmacéutica, estos hallazgos respaldaron la necesidad de fortalecer los protocolos de prescripción racional, la revisión periódica de los tratamientos, la educación sanitaria del paciente, la farmacovigilancia y los programas de reducción progresiva del tratamiento cuando estuvieran indicados. El abordaje integral del clonazepam exigió coordinación entre medicina, farmacia y salud mental, especialmente en pacientes mayores con multimorbilidad, fragilidad o tratamiento prolongado (American Geriatrics Society [AGS], 2023; Pottie et al., 2018).

Además, la integración del farmacéutico en los equipos de atención primaria favoreció la identificación oportuna de pacientes en riesgo, la revisión sistemática de la medicación y la implementación de estrategias orientadas al uso seguro y racional de las benzodiazepinas. De esta forma, el análisis del clonazepam trascendió la perspectiva farmacológica y se convirtió en un componente de calidad asistencial, seguridad del paciente y mejora continua dentro de los servicios farmacéuticos (Alvim et al., 2021; Silva et al., 2021).

CAPÍTULO III.

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica, de acuerdo con la declaración PRISMA, mediante la búsqueda de investigaciones originales publicadas durante los últimos 10 años en diferentes bases de datos. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios de utilización de medicamentos y estudios transversales analíticos observacionales, enfocados en adultos mayores y publicados en español o inglés, dentro de un contexto internacional. La calidad metodológica de los artículos seleccionados se evaluó mediante el Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español (CASPe).

3.2. Población.

Se seleccionaron 29 artículos representativos para el trabajo de estudio. Se incluyeron estudios con diseños cuantitativos relacionados con el Impacto de la dependencia al clonazepam en adultos, factores de riesgo, y sus efectos adversos asociados. Otros estudios contribuyen a la reconstrucción del marco teórico.

3.3. Muestra.

La muestra final estuvo conformada por 6 artículos de investigación, seleccionados con base en los criterios de elegibilidad establecidos por la declaración PRISMA y evaluados mediante las pautas CASPe. Para su inclusión en la revisión sistemática, se consideraron los estudios que obtuvieron puntuaciones de 8 a 9 puntos, por considerarse metodológicamente aceptables para responder a la pregunta de investigación.

3.4. Procedimiento para la búsqueda.

Búsqueda de la literatura.

La búsqueda de la literatura se realizó con el propósito de identificar estudios científicos originales, actuales y pertinentes relacionados con el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, sus factores de riesgo y los efectos adversos asociados. Para ello, se diseñó una estrategia de búsqueda sistemática basada en la declaración PRISMA, con el fin de garantizar un proceso ordenado, transparente y reproducible.

Los descriptores se seleccionaron en inglés y español, de acuerdo con las terminologías MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), a fin de abarcar los componentes centrales de la investigación. Entre los términos utilizados se incluyeron: dependencia a medicamentos / drug dependence, clonazepam, benzodiacepinas / benzodiazepines, adulto mayor / aged / older adults, efectos adversos / adverse

effects, factores de riesgo / risk factors, sobredosis / overdose, intoxicación por medicamentos / drug toxicity, uso inadecuado de medicamentos / drug misuse, farmacoterapia / drug therapy y terapias alternativas / complementary therapies. Asimismo, se incorporaron palabras clave libres adicionales como clonazepam misuse, clonazepam withdrawal, benzodiazepine abuse in elderly, long-term use of clonazepam, toxicidad por clonazepam en Panamá, efectos secundarios del clonazepam y reducción de dosis de benzodiazepinas.

La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, SciELO, Redalyc, Dialnet y Semantic Scholar, seleccionadas por su cobertura de literatura biomédica, farmacéutica y de ciencias de la salud. Los descriptores y palabras clave se combinaron mediante operadores booleanos AND y OR, adaptando las ecuaciones de búsqueda a los filtros y características de cada base de datos. Se aplicaron filtros por año, considerando publicaciones comprendidas entre 2015 y 2025, tipo de documento correspondiente a investigaciones originales y población humana. Posteriormente, se realizó una revisión manual de títulos, resúmenes y textos completos para verificar la pertinencia de los estudios identificados.

Como resultado de este proceso, se identificaron 29 artículos potencialmente relevantes, distribuidos de la siguiente manera: 14 en PubMed, 8 en SciELO, 3 en Dialnet, 1 en Redalyc y 3 en Semantic Scholar. No se detectaron duplicados entre las bases consultadas. Luego de la revisión de

títulos y resúmenes, se seleccionaron 9 artículos para lectura a texto completo. Finalmente, tras la evaluación metodológica mediante la herramienta CASPe, se excluyeron 3 estudios por no ajustarse a los criterios definidos, por lo que la muestra final quedó conformada por 6 artículos incluidos en la revisión sistemática.

3.4.1 Selección de estudios: criterio de inclusión y exclusión.

La metodología PRISMA permitió desarrollar un proceso transparente y riguroso para la identificación, selección y evaluación de la evidencia científica, fortaleciendo la calidad metodológica de la revisión sistemática. En este contexto, se formuló claramente la pregunta de investigación relacionada con el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, los factores de riesgo y los efectos adversos asociados. A partir de ello, se diseñaron las estrategias de búsqueda y se efectuó la identificación inicial de los estudios, tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, los cuales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión.

Tipos de estudios: Ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios de utilización de medicamentos y estudios transversales analíticos observacionales. Criterio geográfico: internacional Criterio temporalidad: 10 años Criterio lingüístico: español, inglés Criterio del documento: Investigaciones original Criterio de población: adultos mayores Criterios con términos claves y sinónimos: clonazepam, benzodiacepina, tranquilizante, droga ansiolítica, sedante hipnótico, dependencia, abuso, uso problemático, efectos adversos, adulto, adulto mayor.
Criterios de exclusión
Estudios que no aborden claramente los conceptos de interés Estudios con métodos poco rigurosos o niveles bajos en calidad metodológica, muestras no representativas. Estudios que no estén disponibles en texto completo Estudios que no pasen el test CASPe Estudios que no especifiquen más de 2 variables a estudio Estudios que no obtuvieron la aprobación ética de sus respectivos comités antes de llevar a cabo la investigación.

Nota. Elaboración propia del autor.

Los criterios de inclusión y exclusión permitieron delimitar de manera precisa los estudios que integrarían la revisión. Al priorizar estudios observacionales, de cohorte, de utilización de medicamentos y diseños transversales analíticos, se favoreció la selección de investigaciones capaces de describir asociaciones entre el uso de clonazepam, la dependencia y los efectos adversos en adultos mayores. Asimismo, la delimitación temporal entre 2015 y 2025 y el criterio geográfico internacional permitieron reunir evidencia actual y pertinente procedente de distintos contextos sanitarios.

La definición de la población de interés como adultos mayores usuarios de clonazepam otorgó coherencia a la pregunta de investigación y permitió concentrar el análisis en un grupo especialmente vulnerable al deterioro cognitivo, las caídas, la polifarmacia y otros eventos adversos asociados al uso prolongado de benzodiazepinas. Por su parte, los criterios de exclusión, relacionados con la falta de claridad conceptual, la baja calidad metodológica según CASPe, la ausencia de texto completo, la insuficiencia de variables de análisis y la falta de aprobación ética, fortalecieron la validez interna de la revisión y contribuyeron a reducir el riesgo de sesgos, asegurando que la síntesis final se sustentara en evidencia metodológicamente aceptable y éticamente respaldada.

3.5. Aplicación del método PRISMA.

Al aplicar este método se garantizó la coherencia del tema y el cumplimiento de la guía PRISMA, la cual delimita de manera explícita cada etapa del proceso, desde la búsqueda exhaustiva de la literatura hasta la síntesis y discusión de los resultados.

3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad.

Para el presente estudio se establecieron instrumentos y criterios específicos con el fin de identificar los artículos pertinentes incluidos en la revisión sistemática. La selección de los estudios se sustentó en los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, los cuales permitieron valorar

la pertinencia temática, el tipo de estudio, la población de interés, el idioma, la disponibilidad del texto completo y la calidad metodológica de cada publicación.

Asimismo, se empleó la herramienta CASPe como instrumento para la evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios seleccionados. Esta guía permitió examinar la validez, la relevancia y la aplicabilidad de los artículos, favoreciendo una selección más rigurosa y consistente con los objetivos de la investigación. De esta manera, los instrumentos utilizados contribuyeron a garantizar que la muestra final estuviera integrada por estudios metodológicamente aceptables y pertinentes para responder a la pregunta de investigación.

Tabla 2

Criterios de elegibilidad de los artículos

Título del estudio	Autor(es)	Año	Idioma / país de origen	Población objetivo (con cantidad)	Instrumento(s) principal(es)	Tipo de estudio	Referencia (DOI / URL)
Factores asociados a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes con insomnio	Maravillas-Estrada A., Roy-García I. A., Rivas-Ruiz R., Vilchis-Chaparro E.	2023	Español / México	Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de insomnio y prescripción de benzodiazepinas en primer nivel de atención (n = 107).	MINI para dependencia; Índice de Severidad de Insomnio (ISI); cuestionario estructurado.	Observacional, transversal, prospectivo y analítico.	Maravillas-Estrada, A. et al. (2023). Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 61(Supl 3), S387–S394. https://doi.org/10.5281/zenodo.8319759
Incidence of and Characteristics Associated With Long-term Benzodiazepine Use in Finland	Taipale H. et al.	2020	Inglés / Finlandia	Nuevos usuarios adultos (≥ 18 años) de benzodiazepinas y fármacos relacionados registrados en el sistema nacional de seguro de salud de Finlandia (n = 129 732 incidentes).	Registros nacionales de prescripción y salud; método PRE2DUP.	Cohorte poblacional longitudinal basada en registros.	Taipale, H. et al. (2020). JAMA Network Open, 3(10), e2019029. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19029

Título del estudio	Autor(es)	Año	Idioma / país de origen	Población objetivo (con cantidad)	Instrumento(s) principal(es)	Tipo de estudio	Referencia (DOI / URL)
Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Clo-nazepam 0,5 mg comercializados en el mercado peruano	Rodriguez-Saavedra L., Moreno-Garrido Z., Aroca-Sevillano D.	2020	Español / Perú	Tres formulaciones comerciales de tabletas de clo-nazepam 0,5 mg (1 innovadora y 2 multifuente); ≥20 comprimidos por lote para ensayo, 10 comprimidos para uniformidad y 6 comprimidos por formulación en la prueba de disolución.	Ensayos físico-químicos y perfiles de disolución por HPLC (USP 42).	In vitro comparativo de calidad / bioequivalencia.	Rodriguez-Saavedra, L. et al. (2020). <i>Ars Pharm</i> , 61(4), 245–252. https://doi.org/10.30827/ars.v61i4.15204
Bioequivalence Study of Two Tablet Formulations of Clonazepam 2 mg: A Randomized, Open-Label, Crossover	Genis-Najera L., Sañudo-Maury M. E.	2024	Inglés / México	Voluntarios adultos sanos mexicanos que recibieron una dosis única de 2 mg de clonazepam (n = 30).	LC–MS/MS para concentraciones plasmáticas; análisis farmacocinético no compartimental.	Ensayo clínico de bioequivalencia, fase I, aleatorizado, cruzado, abierto, de dosis única.	Genis-Najera, L., & Sañudo-Maury, M. E. (2024). <i>Neurol Ther</i> , 13(1), 141–152. https://doi.org/10.1007/s40120-023-00567-5

Título del estudio	Autor(es)	Año	Idioma / país de origen	Población objetivo (con cantidad)	Instrumento(s) principal(es)	Tipo de estudio	Referencia (DOI / URL)
Study in Healthy Mexican Volunteers Under Fasting Conditions Prevalence and socio-demographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS)	Alvarenga J. M., Loyola Filho A. I., Firmo J. O. A., Lima-Costa M. F., Uchoa E.	2008	Inglés / Brasil	Adultos mayores (≥60 años) residentes en la comunidad de Bambuí, Minas Gerais, Brasil (n = 1 606 participantes).	Encuestas domiciliarias; revisión de envases; clasificación ATC.	Estudio transversal de base poblacional (cohorte BHAS).	Alvarenga, J. M., Loyola Filho, A. I., Firmo, J. O. A., Lima-Costa, M. F. F., y Uchoa, E. (2008). Braz J Psychiatry, 30(1), 7–11. https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000062

Título del estudio	Autor(es)	Año	Idioma / país de origen	Población objetivo (con cantidad)	Instrumento(s) principal(es)	Tipo de estudio	Referencia (DOI / URL)
Clonazepam tablets prescription in Santa Clara municipality)	Alemán Fernández, E.	2024	Inglés / Cuba	Pacientes con prescripción ambulatoria de clonazepam 1 mg entre junio de 2021 y junio de 2023. La muestra aumentó de 2,939 a 5,819 pacientes; más del 50% correspondió a personas mayores de 60 años	Estudio de utilización de medicamentos; revisión de prescripción ambulatoria	Estudio de utilización de medicamentos.	Alemán Fernández, E. (2024). <i>Clonazepam tablets prescription in Santa Clara municipality. Pharmacy and Drug Development.</i> https://doi.org/10.58489/2836-2322/027

Nota. La tabla corresponde a los artículos seleccionados para la evaluación metodológica. N=población y n=muestra

3.7. Procesamiento y análisis de los criterios y evaluación de calidad

La evaluación de la calidad, tanto en términos de validez interna como externa, se realizará mediante la aplicación de las plantillas del Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español (CASPe) (ver anexos). Estas herramientas permiten valorar de forma sistemática los estudios incluidos y constituyen un apoyo objetivo para decidir su elegibilidad en la revisión. Asimismo, la definición explícita de los criterios de inclusión y exclusión será un elemento clave para garantizar la validez y la fiabilidad de la revisión sistemática, fortaleciendo la metodología y la calidad del informe PRISMA.

La herramienta CASPe se utilizará para los estudios transversales analíticos, de cohorte y de casos y controles. El cuestionario consta de 11 preguntas estructuradas que orientan la respuesta a tres cuestiones centrales: ¿son válidos los resultados?, ¿cuáles son los resultados? y ¿son aplicables al contexto del estudio? Las nueve primeras preguntas se puntuarán asignando 1 punto a la respuesta sí y 0 puntos a las respuestas no o no sé. Según Calle et al., (2011) obteniéndose un total entre 0 y 9 puntos. Las preguntas décima y undécima se refieren al juicio global del revisor y a la precisión de los resultados; no se traducen en una puntuación numérica, sino que se expresan como valoración cualitativa.

Tabla 3.

Resultados de la evaluación crítica de las evidencias científicas

Título / autor	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Maravillas-Estrada A. et al., 2023	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Alvarenga J. M. et al., 2008 (BHAS)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Alvim M. M. et al., 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Minaya O., Ugalde O. y Fresán A., 2009	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8
Alemán Fernández, E., 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Genis-Najera L. y Sañudo-Maury M. E., 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

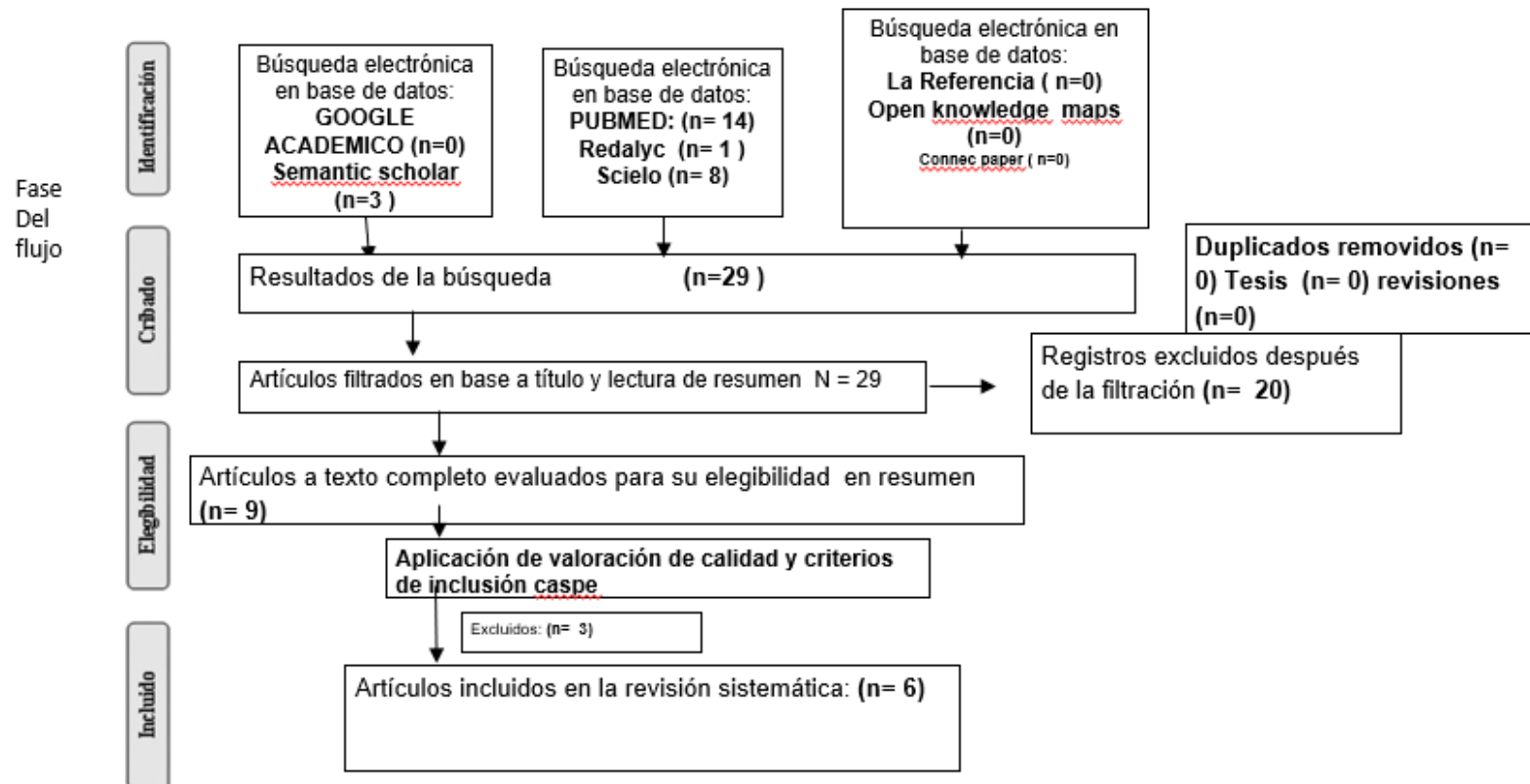
Nota. La valoración se realizó de acuerdo con la guía CASPe, utilizando las opciones de respuesta Sí, No y No sé. Para efectos de esta revisión, se consideró como evaluación metodológica favorable una puntuación total de 8 a 9 puntos.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó utilizando la plantilla CASPe para estudios observacionales. Cada ítem (P1–P11) se respondió según las categorías establecidas por esta herramienta: Sí, No y No sé. Para la puntuación total se consideraron únicamente las preguntas P1–P9, asignando 1 punto a la respuesta “Sí” y 0 puntos a las respuestas “No” o “No sé”, con un rango posible de 0 a 9 puntos. Las preguntas P10 y P11 se emplearon como juicio global sobre la validez externa y la aplicabilidad de los resultados, por lo que no se incorporaron al cálculo numérico. En esta revisión, se consideraron como estudios de calidad metodológica aceptable aquellos que obtuvieron puntuaciones de 8 a 9 puntos, lo que indica una valoración favorable de su validez y relevancia para responder a la pregunta de investigación.

Análisis de los artículos.

Se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura con el propósito de identificar estudios relacionados con el impacto de la dependencia al clonazepam en adultos mayores, los factores de riesgo y sus efectos adversos asociados. La estrategia de búsqueda se sustentó en descriptores controlados y palabras clave previamente definidas, así como en criterios metodológicos establecidos, los cuales se describen en el anexo correspondiente. Como resultado, se identificaron 29 artículos potencialmente relevantes, distribuidos de la siguiente manera: 14 en PubMed, 8 en SciELO, 3 en Dialnet, 1 en Redalyc y 3 en Semantic Scholar. No se detectaron duplicados entre las bases consultadas. Posteriormente, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron 9 artículos para la fase de elegibilidad mediante lectura a texto completo, excluyéndose 20 registros por incumplimiento de los criterios definidos. Finalmente, luego de la evaluación metodológica con la herramienta CASPe, se excluyeron 3 estudios por no alcanzar la puntuación mínima establecida, por lo que la muestra final quedó conformada por 6 artículos incluidos en la revisión sistemática.

3.7.1 Diagrama de flujo PRISMA



El diagrama de flujo PRISMA mostró un proceso de búsqueda estructurado en bases de datos científicas y académicas reconocidas. En la fase de identificación se consultaron PubMed, SciELO, Dialnet, Redalyc y Semantic Scholar, obteniéndose en total 29 registros potencialmente relevantes, sin duplicados, tesis ni revisiones incluidas en la muestra final.

Durante el cribado, los 29 artículos fueron evaluados por título y resumen. Posteriormente, se excluyeron 20 registros por no cumplir los criterios establecidos. Nueve artículos pasaron a lectura a texto completo para la fase de elegibilidad.

En la fase de elegibilidad se aplicó la herramienta CASPe para examinar la calidad metodológica y la pertinencia de los estudios. Tres artículos fueron excluidos tras esta evaluación crítica. Finalmente, se incluyeron 6 artículos en la revisión sistemática. Este proceso permitió mantener una ruta metodológica clara, transparente y coherente con los criterios de selección definidos.

El mapa coroplético evidencia la distribución geográfica de los artículos incluidos en la revisión sistemática. Brasil y México aportaron la mayor cantidad de estudios, con 2 artículos cada uno, mientras que Perú y Finlandia contribuyeron con 1 artículo respectivamente. La producción científica se concentró principalmente en América Latina, con un aporte puntual de Europa, lo que permite identificar una diversidad geográfica limitada, pero significativa, en la evidencia analizada sobre la dependencia al clonazepam y sus efectos adversos asociados.

Figura 1. Mapa de los países de origen donde se publicaron los artículos.



Nota. La Figura 1 muestra el mapa de los países de origen de los artículos incluidos en la revisión sistemática. La Tabla 4 resume la distribución por país mediante frecuencia (fr) y porcentaje: México aportó 3 artículos (50.00%), Brasil 2 artículos (33.33%) y Cuba 1 artículo (16.67%). En conjunto, la evidencia se concentró en América Latina, lo que refleja una

diversidad geográfica limitada, aunque relevante, en las publicaciones analizadas.

Tabla 4.

Nombre de los países donde fueron publicados los artículos.

País	Fr	%
México	3	50.00%
Cuba	1	16.67%
Brasil	2	33.33%

Nota. La Tabla 4 muestra la distribución de los países de origen de los artículos incluidos en la revisión sistemática. México presentó la mayor frecuencia, con 3 artículos (50.00%), seguido de Brasil con 2 artículos (33.33%) y Cuba con 1 artículo (16.67%). Estos resultados evidenciaron una concentración de la producción científica en América Latina.

3.8. Aspectos éticos en la investigación.

El autor se comprometió a cumplir con los principios éticos que rigen la investigación. El estudio se desarrolló conforme a las pautas de la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y las Buenas Prácticas Clínicas, así como a la Ley 84 del 19 de mayo de 2019 de Panamá.

3.8.1. Declaración de conflictos.

El autor declaró no mantener conflictos de interés económicos, personales, académicos ni institucionales que pudieran influir en la realización, análisis o interpretación de los resultados de la presente revisión sistemática. El estudio se desarrolló de forma independiente y sin financiamiento externo de entidades públicas o privadas. Todas las decisiones metodológicas y conceptuales fueron tomadas por el autor con base en criterios científicos y éticos, con el propósito de contribuir al conocimiento académico y profesional en el campo de la gestión farmacéutica en atención primaria.

CAPÍTULO IV.

Presentación y análisis de la información

Análisis de la información.

Tabla 5.

Resultado de los 6 artículos seleccionados evaluados críticamente por los autores en relación al Impacto de la dependencia al clonazepam en adultos, factores de riesgo, y sus efectos adversos asociados.

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
Factores asociados a la dependencia a benzodiacepinas en pacientes con insomnio	Maravillas-Estrada et al.	2023	Observacional, transversal, prospectivo y analítico	Se incluyeron 107 pacientes; la mediana de edad fue de 67 años y predominó el sexo femenino (72%). El 84% utilizaba clonazepam y el 54% presentó dependencia. El insomnio clínico moderado o grave se asoció con mayor riesgo de dependencia (RM = 3.618; IC95%: 1.44–9.08; p = 0.005). Tener más de tres años con diagnóstico de insomnio también aumentó el riesgo (RM = 2.428; IC95%: 1.03–5.71; p = 0.040). La escolaridad primaria mostró un efecto protector (RM	Se describieron dependencia, deterioro de la coordinación y riesgo de caídas, especialmente en consumidores crónicos.

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS)	Alvarenga et al.	2008	Transversal de base poblacional	= 0.392; IC95%: 0.15–0.96; p = 0.038). Se estudiaron 1,606 adultos mayores. La prevalencia de uso de benzodiazepinas fue 21.7%, mayor en mujeres (26.7%) que en hombres (14.0%). El 68.7% las usaba desde hacía un año o más, el 31.3% por cinco años o más, y el 53.2% consumía benzodiazepinas de vida media larga. El sexo femenino fue el único factor independientemente asociado al uso (RP = 1.93; IC95%: 1.51–2.46). Clonazepam representó 12.6% del consumo.	Se asoció el uso prolongado con somnolencia diurna, caídas y deterioro cognitivo, con mayor vulnerabilidad en adultos mayores.
Study on medication prescription in the elderly population: benzodiazepine use and	Alvim et al.	2021	Transversal	En 400 adultos mayores, la prevalencia de uso de benzodiazepinas fue 18.3% (IC95%: 15.2–21.6). El uso se asoció con polifarmacia (PR =	Se identificaron 157 interacciones medicamentosas potenciales en 69.9% de los usuarios; 25 estuvieron

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
potential drug interactions				3.03; IC95%: 1.79–5.26; $p < 0.01$). Entre los usuarios, 42.1% consumía clonazepam, 59.2% benzodiazepinas de vida media larga y 85.5% llevaba más de seis meses de tratamiento. La polifarmacia se asoció con interacciones medicamentosas potenciales (PR = 16.13; IC95%: 4.67–55.55; $p < 0.01$).	relacionadas con benzodiazepinas. Se describieron somnolencia, mareo, ataxia, letargia, hipotensión, deterioro psicomotor y depresión del sistema nervioso central.
Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores	Minaya, Ugalde y Fresán	2009	Clínico comparativo transversal	Se reclutaron 39 pacientes adultos mayores. El 69.2% presentó dependencia a benzodiazepinas. La edad media de inicio del consumo fue 57.5 años y el tiempo promedio de uso fue 675.2 semanas. La dosis promedio fue 14.4 mg equivalentes de diazepam. Los pacientes dependientes iniciaron antes el consumo (54.2 ± 14.1 vs. 65.0 ± 7.6 años; $p = 0.01$), lo	Los dependientes presentaron mayor gravedad de síntomas de depresión y ansiedad, peor desempeño cognoscitivo, menor funcionamiento psicosocial y más signos de tolerancia y abstinencia. Entre los síntomas residuales destacaron insomnio (77.8%), hiperactividad autonómica (40.7%), agitación

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
Clonazepam tablets prescription in Santa Clara municipality	Alemán Fernández	2024	Estudio de utilización de medicamentos	mantuvieron por más tiempo (878.2 ± 644.7 vs. 218.5 ± 250.4 semanas; $p < 0.001$) y usaron dosis mayores (17.2 ± 16.5 mg vs. 7.5 ± 5.6 mg; $p = 0.01$). Clonazepam fue la benzodiazepina más utilizada (56.4%). Se evaluó la prescripción ambulatoria de clonazepam 1 mg entre junio de 2021 y junio de 2023. La muestra pasó de 2,939 pacientes a 5,819, con un incremento de 198%. Más del 50% correspondió a pacientes mayores de 60 años. La dosis promedio estuvo entre 2 y 3 mg diarios.	psicomotriz (37.0%), temblor y ansiedad (33.3%). Se advirtió mayor riesgo de sedación prolongada, confusión, alteración del equilibrio, caídas y otros efectos adversos en personas mayores.
Bioequivalence Study of Two Tablet Formulations of Clonazepam 2 mg: A Randomized, Open-Label, Crossover Study	Genis-Najera y Sañudo-Maury	2024	Ensayo fase I, aleatorizado, abierto, cruzado	Se incluyeron 30 voluntarios sanos; 29 completaron el análisis farmacocinético. Las formulaciones fueron bioequivalentes: GMR Cmax = 106.9%, AUC0-t = 105.5% y	Se reportaron 7 eventos adversos no serios, principalmente hipotensión asintomática y mareo.

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
in Healthy Mexican Volunteers Under Fasting Conditions				AUC _{0-∞} = 104.9%, todos dentro del rango de 80–125%.	

Nota. La tabla mostró que la dependencia al clonazepam y al grupo de las benzodiazepinas constituyó un problema relevante, especialmente en adultos mayores y en pacientes con uso prolongado. En conjunto, los estudios evidenciaron que el consumo sostenido se relacionó con mayor probabilidad de dependencia, polifarmacia, interacciones medicamentosas potenciales y aparición de efectos adversos clínicamente importantes. Asimismo, se observó que el clonazepam figuró con alta frecuencia entre las benzodiazepinas prescritas, lo que reforzó su relevancia dentro del problema analizado.

En cuanto a los factores de riesgo, la evidencia señaló de forma consistente el predominio del sexo femenino, la edad avanzada, el uso prolongado, la presencia de insomnio moderado o grave, la polifarmacia y los trastornos mentales o conductuales como variables asociadas al mayor consumo o dependencia. Algunos estudios también sugirieron que una mayor frecuencia de consumo, más años de diagnóstico y dosis más elevadas aumentaron la probabilidad de dependencia, mientras que la escolaridad primaria se comportó como factor protector en uno de los trabajos analizados.

Respecto a los efectos adversos, la tabla mostró un patrón clínico repetido: somnolencia, mareo, ataxia, deterioro psicomotor, alteración cognitiva, caídas, abstinencia y tolerancia. En los adultos mayores, estos efectos adquirieron mayor relevancia por la fragilidad propia del envejecimiento y por la

frecuente coexistencia de comorbilidades y múltiples tratamientos farmacológicos. Asimismo, la presencia de interacciones medicamentosas potenciales y de signos de abstinencia confirmó que el uso crónico de benzodiazepinas no solo incrementó el riesgo de dependencia, sino que también comprometió la seguridad y funcionalidad del paciente.

En síntesis, la tabla permitió concluir que el impacto de la dependencia al clonazepam no debió entenderse únicamente como un problema de consumo, sino como una condición multifactorial con repercusiones clínicas, funcionales y de salud pública, lo que justificó la necesidad de fortalecer la prescripción racional, el seguimiento farmacoterapéutico y las estrategias de uso seguro.

4.1. Metaanálisis exploratorio de proporciones.

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática, se realizó un metaanálisis exploratorio de proporciones, agrupando únicamente aquellos estudios que presentaron desenlaces comparables. Este análisis permitió estimar, de manera integrada, la frecuencia de dependencia a benzodiazepinas/clonazepam y la prevalencia de uso de benzodiazepinas en adultos mayores, a partir de los estudios que cumplieron con criterios mínimos de similitud en población y variable analizada.

Para la estimación de la dependencia, se incluyeron dos estudios clínicos comparables que reportaron proporciones de pacientes con dependencia a benzodiazepinas o clonazepam en contextos específicos. El análisis mostró una prevalencia combinada de 60.5% (IC95%: 45.2%–73.9%), lo que evidenció una frecuencia elevada de dependencia en los grupos estudiados. En cuanto a la prevalencia de uso de benzodiazepinas en adultos mayores, se integraron dos estudios poblacionales comparables, obteniéndose una prevalencia combinada de 20.4% (IC95%: 17.3%–23.9%).

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y el estadístico I^2 . En ambos análisis se observó heterogeneidad moderada, con valores de I^2 de 61.7% para dependencia y 55.6% para prevalencia de uso, lo que justificó el empleo de un modelo de efectos aleatorios. Este modelo permitió incorporar la variabilidad entre estudios y ofrecer una estimación más conservadora del efecto combinado.

En conjunto, los resultados del metaanálisis exploratorio respaldaron la existencia de una frecuencia importante de dependencia en contextos clínicos y de un uso considerable de benzodiazepinas en adultos mayores, lo que reforzó la relevancia del problema desde la perspectiva clínica, farmacoterapéutica y de salud pública. No obstante, debe considerarse que la síntesis cuantitativa se basó únicamente en los estudios que presentaron desenlaces comparables, y no en la totalidad de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Relación entre la prueba Q, el estadístico I^2 y la elección del modelo estadístico

En un metaanálisis, la heterogeneidad entre estudios se evaluó comúnmente mediante la prueba Q de Cochran y el estadístico I^2 . La prueba Q permitió determinar si las diferencias observadas entre los resultados de los estudios fueron mayores a las esperadas por azar; cuando su valor de p fue menor de 0.10, se consideró que existía heterogeneidad estadísticamente significativa. Por su parte, el estadístico I^2 cuantificó el porcentaje de variabilidad total atribuible a diferencias reales entre estudios y no al error muestral.

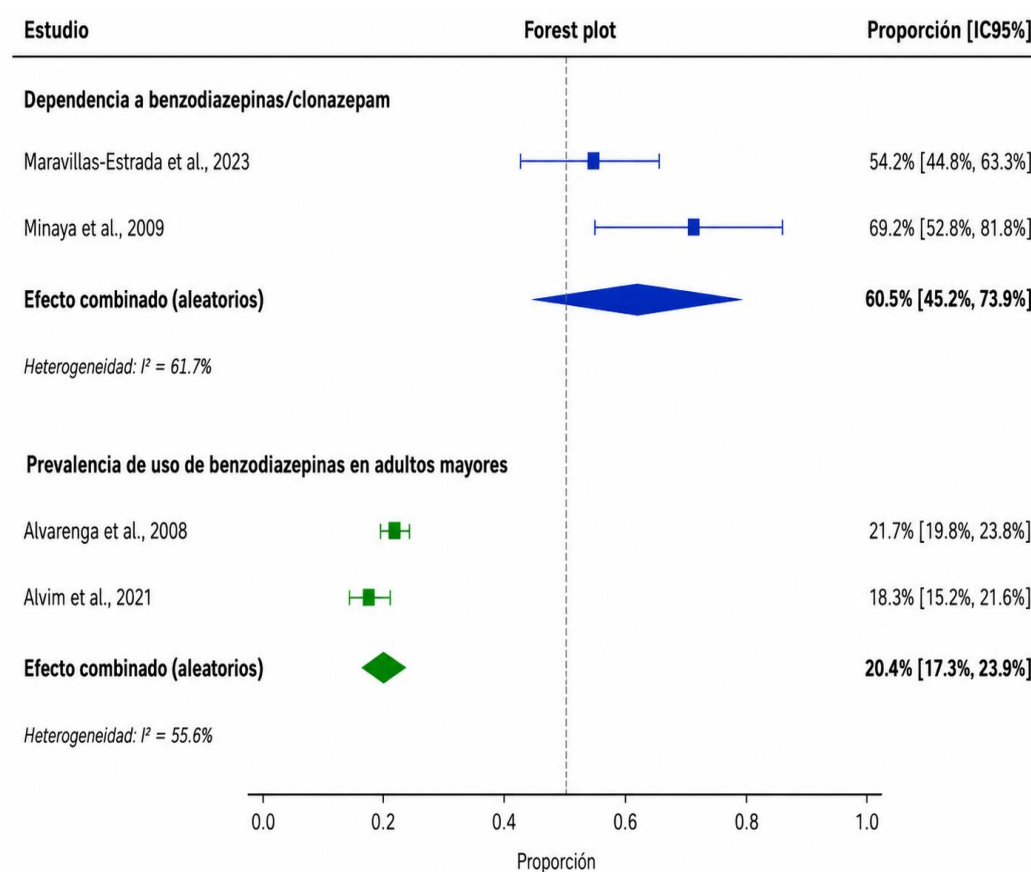
Un valor de I^2 igual o superior a 50% indicó heterogeneidad moderada o alta, lo que sugirió que los estudios no estimaban un único efecto verdadero. En este contexto, el modelo de efectos fijos dejó de ser el más adecuado, ya que asumió que todos los estudios compartían un mismo efecto subyacente. Por ello, ante la presencia de heterogeneidad significativa, se recomendó emplear un modelo de efectos aleatorios, el cual incorporó la variabilidad entre estudios mediante el parámetro τ^2 (tau cuadrado), permitiendo una estimación más realista y conservadora del efecto combinado.

En la presente revisión sistemática, los valores de I^2 obtenidos fueron 61.7% para la dependencia y 55.6% para la prevalencia de uso, lo que evidenció heterogeneidad moderada en ambos análisis. Por esta razón, el metaanálisis exploratorio de proporciones se realizó mediante un modelo

de efectos aleatorios, considerado más apropiado para sintetizar resultados procedentes de estudios con diferencias clínicas y metodológicas.

Figura 2.

Forest plot del metaanálisis



Nota. La figura presentó el forest plot del metaanálisis exploratorio de proporciones realizado en la presente revisión sistemática. Para la estimación de la dependencia a benzodiazepinas/clonazepam se integraron los estudios de (Maravillas-Estrada et al.2023) y (Minaya et al. 2009), obteniéndose una prevalencia combinada de 60.5% (IC95%: 45.2%–73.9%). Para la prevalencia de uso de benzodiazepinas en adultos

mayores se consideraron los estudios de (Alvarenga et al. 2008) y (Alvim et al. 2021), con una prevalencia combinada de 20.4% (IC95%: 17.3%–23.9%). La heterogeneidad fue moderada en ambos análisis ($I^2 = 61.7\%$ para dependencia y 55.6% para prevalencia de uso), por lo que se empleó un modelo de efectos aleatorios.

4.2. Discusión

La dependencia al clonazepam en adultos mayores constituyó una problemática clínica relevante, asociada al uso prolongado, la polifarmacia y la aparición de efectos adversos que comprometieron la seguridad, la funcionalidad y la calidad de vida de esta población vulnerable.

Los resultados de la presente revisión sistemática evidenciaron, en términos cuantitativos, que la dependencia al clonazepam y al grupo de las benzodiazepinas representó una carga clínica importante en los contextos estudiados. En pacientes con insomnio, 84% utilizaba clonazepam y 54% presentó dependencia; además, el insomnio moderado o grave se asoció con mayor riesgo de dependencia (RM = 3.618; IC95%: 1.44–9.08; $p = 0.005$), al igual que tener más de tres años de evolución del trastorno (RM = 2.428; IC95%: 1.03–5.71; $p = 0.040$), mientras que la escolaridad primaria se comportó como factor protector (RM = 0.392; IC95%: 0.15–0.96; $p = 0.038$). En población geriátrica comunitaria, la prevalencia de uso de benzodiazepinas alcanzó 21.7%, con predominio en mujeres (26.7% frente a 14.0% en hombres), y 68.7% de los usuarios las consumía desde hacía un

año o más. De forma similar, en otro estudio la prevalencia de uso fue 18.3% (IC95%: 15.2–21.6), con asociación significativa con polifarmacia (PR = 3.03; IC95%: 1.79–5.26; $p < 0.01$). El metaanálisis exploratorio mostró una prevalencia combinada de dependencia de 60.5% (IC95%: 45.2%–73.9%) y una prevalencia combinada de uso de 20.4% (IC95%: 17.3%–23.9%), con heterogeneidad moderada ($I^2 = 61.7\%$ y 55.6% , respectivamente).

Estos hallazgos mostraron concordancia con otros estudios previamente publicados. (Minaya et al. 2009) señalaron que los pacientes dependientes iniciaron antes el consumo, lo mantuvieron por más tiempo y utilizaron dosis mayores, además de presentar peor desempeño cognoscitivo y mayor gravedad de síntomas afectivos, lo que coincidió positivamente con la afectación funcional y clínica observada en esta revisión. De forma similar, (Maravillas-Estrada et al. 2023) confirmaron que la severidad del insomnio y la persistencia del cuadro clínico incrementaron la probabilidad de dependencia, reforzando los resultados obtenidos. En población comunitaria, (Alvarenga et al. 2008) describieron una prevalencia importante de uso prolongado, con predominio femenino y consumo de benzodiazepinas de vida media larga, mientras que (Alvim et al. 2021) documentaron asociación entre benzodiazepinas, polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales, lo que apoyó de manera positiva la relación entre exposición sostenida e inseguridad farmacoterapéutica. En concordancia, los criterios de Beers (American Geriatrics Society [AGS], 2023) y la guía de (Pottie et

al. 2018) recomendaron evitar o limitar el uso prolongado de benzodiazepinas en adultos mayores por su asociación con deterioro cognitivo, caídas y dependencia. En sentido igualmente consistente, (Dell’Osso et al. 2020) describieron que el uso prolongado se vinculó con compromiso cognitivo, lo que respaldó negativamente la continuidad terapéutica sin reevaluación periódica.

Entre las principales limitaciones del estudio se reconocieron la heterogeneidad metodológica de los artículos, la diversidad de desenlaces, el número reducido de estudios comparables para el metaanálisis y la variabilidad en población y mediciones clínicas.

A pesar de ello, la revisión aportó evidencia útil para la profesión farmacéutica, al respaldar la prescripción racional, la farmacovigilancia, la detección temprana de dependencia, la prevención de interacciones medicamentosas y el fortalecimiento del seguimiento farmacoterapéutico en adultos mayores expuestos a clonazepam y otras benzodiazepinas.

CONCLUSIONES

El metaanálisis exploratorio confirmó una alta frecuencia de dependencia a benzodiazepinas/clonazepam, con una prevalencia combinada de 60.5% (IC95%: 45.2%–73.9%). Este hallazgo indicó que, en contextos clínicos específicos, más de la mitad de los pacientes expuestos presentó dependencia, lo que evidenció una carga clínica, funcional y terapéutica considerable.

La prevalencia combinada de uso de benzodiazepinas en adultos mayores fue de 20.4% (IC95%: 17.3%–23.9%), lo que demostró que aproximadamente 1 de cada 5 adultos mayores incluidos en los estudios estuvo expuesto a estos medicamentos. Este resultado confirmó que su utilización en población geriátrica continuó siendo elevada, clínicamente relevante y de interés para la seguridad farmacoterapéutica.

La heterogeneidad observada en el metaanálisis fue moderada-alta para dependencia ($I^2 = 61.7\%$) y moderada para prevalencia de uso ($I^2 = 55.6\%$), lo que evidenció diferencias metodológicas y clínicas entre los estudios incluidos. Esto justificó el empleo de un modelo de efectos aleatorios para obtener estimaciones más realistas, conservadoras y metodológicamente apropiadas.

RECOMENDACIONES

Se recomienda fortalecer la detección temprana de dependencia en pacientes con uso prolongado de clonazepam, incorporando seguimiento sistemático, reevaluación periódica y criterios clínicos de prescripción. Considerando una prevalencia combinada de 60.5%, resulta prioritario intervenir antes de que aparezcan tolerancia, abstinencia y deterioro funcional.

Se recomienda reforzar las políticas de prescripción racional en adultos mayores, limitando el uso prolongado de benzodiazepinas y promoviendo alternativas terapéuticas más seguras. Dado que la exposición alcanzó una prevalencia combinada de 20.4%, es necesario establecer controles farmacoterapéuticos más estrictos en población geriátrica.

Se recomienda desarrollar estudios primarios con desenlaces homogéneos, medidas comparables y criterios metodológicos estandarizados, con el fin de reducir la heterogeneidad identificada ($I^2 = 61.7\%$ y 55.6%) y permitir metaanálisis futuros con mayor precisión estadística, comparabilidad clínica y aplicabilidad en la práctica farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica de clonazepam. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88731/FT_88731.html

Alvarenga, J. M., Loyola Filho, A. I., Firmo, J. O. A., Lima-Costa, M. F. F., y Uchoa, E. (2008). Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Brazilian Journal of Psychiatry*, 30(1), 7–11.
<https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000062>

Alvim, M. M., Cruz, D. T., Aquino, G. A., y Leite, I. C. G. (2021). Study on medication prescription in the elderly population: Benzodiazepine use and potential drug interactions. *Cadernos Saúde Coletiva*, 29(2), 209–217. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202129020480>

American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2081.
<https://doi.org/10.1111/jgs.18372>

- Costa, R. C. A., Teixeira, D. A., y Silva, M. B. D. (2020). O uso indiscriminado de clonazepam e a importância da assistência de enfermagem. *Revista Multidisciplinar em Saúde*.
<https://doi.org/10.17648/2674-8584-v1-2020-24>
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Mucci, F., Della Vecchia, A., Triebwasser, J., y Marazziti, D. (2020). Long-term benzodiazepine use and cognitive impairment: A review. *CNS Drugs*, 34(9), 887–896.
<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00742-5>
- Dokkedal-Silva, V., Galduróz, J., Tufik, S., y Andersen, M. (2020). Combined cocaine and clonazepam administration induces REM sleep loss and anxiety-like withdrawal behaviors in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 197, 173014.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173014>
- Fernández, E. A. (2024). Clonazepam tablets prescription in Santa Clara municipality. *Pharmacy and Drug Development*.
<https://doi.org/10.58489/2836-2322/027>
- Guzmán-Delgado, N. E., Olague-De la Rosa, C. C., Hernández-Ayup, S., Saldaña-Carrillo, S., y García-Cantú, R. (2024). Eventos adversos cardiovasculares, obstétricos y perinatales en el embarazo y puerperio en pacientes cardiópatas. *Revista Clínica Española*.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.04.004>

Maravillas-Estrada, A., Roy-García, I. A., Rivas-Ruiz, R., y Vilchis-Chaparro, E. (2023). Factores asociados a la dependencia a benzodicepinas en pacientes con insomnio. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 61(Supl. 3), S387–S394.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8319759>

Minaya, O., Ugalde, O., y Fresán, A. (2009). Uso inapropiado de fármacos de prescripción: Dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores. *Salud Mental*, 32(5), 405–411.
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-33252009000500007&script=sci_arttext

Mula, M., y Kwan, P. (2019). Pharmacological treatment of epilepsy in older adults. *Epilepsy & Behavior*, 97, 240–246.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.040>

Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., Grenier, J., Sadowski, C. A., Welch, V., Holbrook, A. M., Boyd, C., Swenson, R., Ma, A., Farrell, B., Bjerre, L. M., Wiens, A., Papadopoulos, A., Rashid, F. J., Macfarlane, D., Patel, T., y Welch, S. A. (2018). Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 64(5), 339–351.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5951648/>

Silva, L. G. R., Vargas-Peláez, C. M., Acurcio, F. A., Junqueira, A. C., y Guerra, A. A. (2021). Deprescribing clonazepam in primary care

older patients: A feasibility study. International Journal of Clinical Pharmacy, 44(2), 489–498. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01371-7>

Suga, T., Tu, T., Nagamine, T., y Toyofuku, A. (2021). Careful use of clonazepam and alpha lipoic acid in burning mouth syndrome treatment. Oral Diseases, 28(3), 846–847. <https://doi.org/10.1111/odi.13776>

Ministerio de Salud. (2020, 29 de octubre). Nota de seguridad: Benzodiazepinas - comunicación sobre la seguridad del fármaco - advertencia para mejorar el uso seguro. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. https://dnfd.minsa.gob.pa/notas-de-seguridad?body_value=&field_numero_de_documento_value=&title=&field_fecha_de_ingreso_value=&order=title&sort=asc&page=5

ANEXOS

Anexo 1.

Base de datos, formula, resultados de los artículos, título de los estudios y autores que se seleccionaron

Base de datos	Formula	Resultados de los artículos	Títulos de los estudios/autores
PudMed	("Clonazepam"[Mesh] OR "Benzodiazepines"[Mesh]) AND ("Substance-Related Disorders"[Mesh] OR "Drug Dependency"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh]) AND ("Risk Factors"[Mesh] OR "Long-term effects"[Mesh] OR "Health impact"[Mesh]) AND ("Adult"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh])	3/14	Factores asociados a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes con insomnio/Angélica Maravillas-Estrada ^{1,4a} , Ivonne Analí Roy-García ^{2,4b} , Rodolfo Rivas-Ruiz ^{2c} , Eduardo Vilchis-Chaparro ^{3d}
			Incidencia y características asociadas con el consumo prolongado de benzodiazepinas en Finlandia/ Heidi Taipale, Hanna Särkilä, Antti Tanskanen, Terhi Kurko, Tero Taiminen,,Jari Tiihonen, Reijo Sund, Annamari Tuulio-Henriksson;

			Leena Saastamoinen, Jarmo Hietala,
			Estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas de clonazepam 2 mg: un estudio aleatorizado, abierto y cruzado en voluntarios mexicanos sanos en ayunas/ Luis Genis-Najera Maria Elena Sañudo-Maury
Redalyc	(Clonazepam OR benzodiazepinas) AND (dependencia OR abuso OR adicción) AND (factores de riesgo OR efectos adversos OR impacto en la salud) AND (adultos OR envejecimiento)	0/1	Riesgos asociados al uso abusivo de benzodiazepinas/ Marianna Vieira da Silva, Joice Lira da Silva, João Paulo Guedes
Dialnet	Clonazepam AND dependencia AND adultos AND ("factores de riesgo" OR consecuencias OR "efectos adversos")	0/3	Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina/ Saúl Gómez, Tomás León, Maximiliano Macuera, Mariana Alves, Sergio Ruiz
SciELO	(Clonazepam OR benzodiazepinas) AND (dependencia OR síndrome de abstinencia OR abuso)	6/8	Prevalencia y características sociodemográficas asociadas al consumo de

	AND (factores de riesgo OR consecuencias OR impacto en la salud) AND (adultos OR envejecimiento)		benzodiazepinas entre adultos mayores que viven en la comunidad: Estudio de Salud y Envejecimiento de Bambuí (BHAS)/ Jussara Mendonça Alvarenga, Antônio Ignácio de Loyola Filho, Josélia Oliveira Araújo Firmo, Maria Fernanda Lima- Costa,Elizabeth Uchoa
			Estudio sobre la prescripción de medicamentos en la población anciana: uso de benzodiazepinas y posibles interacciones farmacológicas/ Mariana Macedo Alvim,Danielle Teles da Cruz, Glenda de Almeida Aquino, Isabel Cristina Gonçalves Leite
			Prevalencia y factores asociados al consumo de benzodiazepinas en personas mayores

			residentes en la comunidad/ Mariana Macedo Alvim, Danielle Teles da Cruz, Marcel de Toledo Vieira, Ronaldo Rocha Bastos, Isabel Cristina Gonçalves Leite
			Prescripción de clonazepam tabletas en el municipio Santa Clara/ Eliezer Alemán Fernández
			Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores/ Omar Minaya, Oscar Ugalde, Ana Fresán
			Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Clonazepam 0,5 mg comercializados en el mercado peruano/ Lennin Rodriguez-Saavedra, Zoila Moreno-Garrido, Diego Aroca-Sevillano
Semantic Scholar	("Clonazepam" OR "Benzodiazepine"	0/3	

	dependence") AND ("Risk factors" OR "Adverse effects" OR "Health outcomes") AND ("Adults" OR "Elderly")		
Perplexity	Impacto de la dependencia al clonazepam en adultos, factores de riesgo y consecuencias OR "long-term effects of clonazepam dependence in adults"		

Anexo 2. Estudios realizados

Título del estudio	Autor	Año	Diseño	Resultados cuantitativos relacionados con factores de riesgo	Efectos adversos asociados
Factores asociados a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes con insomnio	Maravillas-Estrada et al.	2023	Observacional, transversal, prospectivo y analítico	Se incluyeron 107 pacientes; la mediana de edad fue de 67 años y predominó el sexo femenino (72%). El 84% utilizaba clonazepam y el 54% presentó dependencia. El insomnio clínico moderado o grave se asoció con mayor riesgo de dependencia (RM = 3.618; IC95%: 1.44-9.08; p = 0.005). Tener más de tres años con diagnóstico de insomnio también aumentó el riesgo (RM = 2.428; IC95%: 1.03-5.71; p = 0.040). La escolaridad primaria mostró un efecto protector (RM = 0.392; IC95%: 0.15-0.96; p = 0.038).	Se describen dependencia, deterioro de la coordinación y riesgo de caídas, especialmente en consumidores crónicos.
Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS)	Alvarenga et al.	2007	Transversal de base poblacional	Se estudiaron 1,606 adultos mayores. La prevalencia de uso de benzodiazepinas fue 21.7%, mayor en mujeres (26.7%) que en hombres (14.0%). El 68.7% las usaba desde hacía un año o más, el 31.3% por cinco años o más, y el 53.2% consumía benzodiazepinas de vida media larga. El sexo femenino fue el único factor independientemente asociado al uso	Se asoció el uso prolongado con somnolencia diurna, caídas y deterioro cognitivo, con mayor vulnerabilidad en adultos mayores.

				(RP = 1.93; IC95%: 1.51-2.46). Clonazepam representó 12.6% del consumo.	
Study on medication prescription in the elderly population: benzodiazepine use and potential drug interactions	Alvim et al.	2021	Transversal	En 400 adultos mayores, la prevalencia de uso de benzodiazepinas fue 18.3% (IC95%: 15.2-21.6). El uso se asoció con polifarmacia (PR = 3.03; IC95%: 1.79-5.26; p < 0.01). Entre los usuarios, 42.1% consumía clonazepam, 59.2% benzodiazepinas de vida media larga y 85.5% llevaba más de seis meses de tratamiento. La polifarmacia se asoció con interacciones medicamentosas potenciales (PR = 16.13; IC95%: 4.67-55.55; p < 0.01).	Se identificaron 157 interacciones medicamentosas potenciales en 69.9% de los usuarios; 25 estuvieron relacionadas con benzodiazepinas. Se describen somnolencia, mareo, ataxia, letargia, hipotensión, deterioro psicomotor y depresión del sistema nervioso central.
Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores	Minaya, Ugald e y Fresá n	2009	Clínico comparativo transversal	Se reclutaron 39 pacientes adultos mayores. El 69.2% presentó dependencia a benzodiazepinas. La edad media de inicio del consumo fue 57.5 años y el tiempo promedio de uso 675.2 semanas. La dosis promedio fue 14.4 mg equivalentes de diazepam. Los pacientes dependientes iniciaron antes el consumo (54.2 ± 14.1 vs 65.0 ± 7.6 años; p = 0.01), lo mantuvieron por más	Los dependientes presentaron mayor gravedad de síntomas de depresión y ansiedad, peor desempeño cognoscitivo, menor funcionamiento psicosocial y más signos de tolerancia y

				tiempo (878.2 ± 644.7 vs 218.5 ± 250.4 semanas; $p < 0.001$) y usaron dosis mayores (17.2 ± 16.5 mg vs 7.5 ± 5.6 mg; $p = 0.01$). Clonazepam fue la benzodiazepina más utilizada (56.4%).	abstinencia. Entre los síntomas residuales destacaron insomnio (77.8%), hiperactividad autonómica (40.7%), agitación psicomotriz (37.0%), temblor y ansiedad (33.3%). Se advierte mayor riesgo de sedación prolongada, confusión, alteración del equilibrio, caídas y otros efectos adversos en personas mayores.
Clonazepam tablets prescription in Santa Clara municipality	Alemán Fernández	2024	Estudio de utilización de medicamentos	Se evaluó la prescripción ambulatoria de clonazepam 1 mg entre junio de 2021 y junio de 2023. La muestra pasó de 2,939 pacientes a 5,819, con un incremento de 198%. Más del 50% correspondió a pacientes mayores de 60 años. La dosis promedio estuvo entre 2 y 3 mg diarios.	
Bioequivalence Study of Two Tablet Formulations of Clonazepam 2 mg: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Healthy Mexican Volunteers Under Fasting Conditions	Genis-Najera y Sañudo-Maury	2024	Ensayo fase I, aleatorizado, abierto, cruzado	Incluyó 30 voluntarios sanos; 29 completaron el análisis farmacocinético. Las formulaciones fueron bioequivalentes: GMR $C_{max} = 106.9\%$, $AUC_{0-t} = 105.5\%$ y $AUC_{0-\infty} = 104.9\%$, todos dentro del rango de 80-125%.	Se reportaron 7 eventos adversos no serios, principalmente hipotensión asintomática y mareo.

Anexo 2

Caspe revisión sistemática

CASPe – Revisiones Sistemáticas			
Ítem	Pregunta	Sí	No No sé
1	¿Se formularon claramente los objetivos de la revisión?	☐	☐ ☐
2	¿Fueron apropiados los criterios de inclusión de los estudios?	☐	☐ ☐
3	¿Es probable que se hayan identificado todos los estudios relevantes?	☐	☐ ☐
4	¿Se evaluó adecuadamente la calidad de los estudios incluidos?	☐	☐ ☐
5	¿Fue razonable combinar los resultados de los estudios?	☐	☐ ☐
6	¿Cuáles son los resultados principales de la revisión?	☐	☐ ☐
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	☐	☐ ☐
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu contexto?	☐	☐ ☐
9	¿Se consideraron todos los resultados importantes?	☐	☐ ☐
10	¿Los beneficios superan los riesgos y costos?	☐	☐ ☐