

110
2E1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EFFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS SOBRE CRANEO
Y MANDIBULA EN RATONES BALB/c

T E S I S

Que para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA
p r e s e n t a

VERONICA GARCIA PALACIOS



ASESOR:

Dr. Juan Carlos C. Hernández Guerrero

México, D.F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

1.- INDICE.....	3
2.- ANTECEDENTES E HISTORIA.....	4
3.- FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LAS BENZODIAZEPINAS....	8
4.- SITIOS Y MECANISMOS DE ACCION SOBRE EL S.N.C.....	13
5.- BENZODIAZEPINAS EN TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS.....	17
6.- BENZODIAZEPINAS Y EL EMBARAZO.....	20
7.- ABUSO Y DEPENDENCIA DE LAS BENZODIAZEPINAS.....	25
8.- ASPECTOS TERATOGENICOS.....	26
9.- DIAZEPAM.....	30
10.- FASE EXPERIMENTAL.....	32
-Definición del problema	
-Hipótesis	
-Justificación y Objetivo	
-Materiales y métodos	
-Resultados	
-Discusión	
-Conclusiones	
10.- BIBLIOGRAFIA.....	42

INDICE DE GRAFICAS Y FOTOGRAFIAS

GRAFICA No 1.....	Peso de las madres durante la gestación...	48
GRAFICA No 2.....	Peso completo de los descendientes.....	48
GRAFICA No 3.....	Peso craneal.....	49
GRAFICA No 4.....	Peso mandibular.....	49
GRAFICA No 5.....	Peso cefálico.....	50
FOTOGRAFIA No 1.....	Tumor de un descendiente día 14 postnatal.	51
FOTOGRAFIA No 2.....	Tumor de un descendiente día 14 postnatal.	51
FOTOGRAFIA No 3.....	Crecimiento craneal día 14.....	52
FOTOGRAFIA No 4	Crecimiento craneal día 21.....	52
FOTOGRAFIA No 5.....	Crecimiento craneal día 28.....	53

ANTECEDENTES E HISTORIA.

Con su introducción a la clínica médica en 1961, el clodiazepóxido inauguró la era de las benzodiazepinas (BZD), de las cuales a la fecha se han sintetizado más de 3000. De estas más de 120 han sido probadas para establecer su actividad biológica y 25 se usan en la clínica en diversas partes del mundo (1).

La mayoría de las BZD que han llegado al mercado fueron seleccionadas de acuerdo a su gran potencial ansiolítico y su poco poder como depresor general de las funciones del sistema nervioso central (SNC). Su extraordinaria popularidad en la clínica médica se debe en gran medida a que estos medicamentos alivian los síntomas de la ansiedad con una interferencia mínima en la función cognoscitiva o la vigilia. Sin embargo, todas las BZD poseen en diferente medida propiedades hipnosedantes las cuales se aprovechan mucho en la clínica, en particular para facilitar el sueño. Por su capacidad tan escasa para ocasionar fatal depresión de el SNC, las BZD han desplazado en gran proporción a los barbitúricos como agentes hipnosedantes. Sin embargo actualmente siguen apareciendo algunos otros agentes no benzodiazepínicos que merecen cuidadosa atención.

Ocho son las BZD más utilizadas que se recomiendan actualmente para el tratamiento de la ansiedad. Los cuales por orden de introducción en el mercado se clasifican en: clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, ciorazepato, lorazepam, prazepam, alprazolam y halazepam. Dichos medicamentos aunque se usan comunmente para tratar la ansiedad, tienen otras indicaciones terapéuticas como son: la sedación e inducción del sueño (1,2).

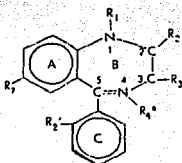
Aunque a otras BZD se les atribuye efectos sedantes o hipnóticos, las diferencias entre estas y las ocho recomendadas para la ansiedad son sutiles y quizás insignificantes en algunos casos.

La primera benzodiazepina eficaz, el clordiazepóxido, fué desarrollada por el grupo de Sternbach en los laboratorios Roche a fines de la década de los 50s (2). Estudios hechos en animales (3) demostraron que el clordiazepóxido poseía interesantes propiedades como son: relajantes musculares, antiestricnina y bloqueo de los reflejos espinales. A la vez también se encontro que producía "domesticación" de muchas especies animales con tan solo dosis mucho menores que las necesarias para producir ataxia o hipnosis cuantificable. Este efecto "amansador" observado en los monos condujo a la prueba clinica de la droga en el hombre para así poder determinar sus efectos ansiolíticos.

Desde el punto de vista químico, (Cuadro No. 1) el término benzodiazepina se atribuye a la porción de la estructura constituida por un anillo bencénico (A) fusionado a un anillo diazepínico (B) de siete miembros. Sin embargo, en vista de que todas las BZD importantes contienen un sustituyente 5-anillo (anillo C) y un anillo 1,4-diazepina, el término ha venido a significar 5-anil-1-4 BZD.

BENZODIAZEPINAS NOMBRES Y ESTRUCTURAS

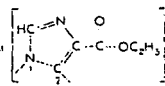
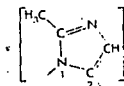
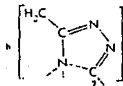
Cuadro 1



Benzodiazepinas	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R _{2'}
Alprazolam	[Anillo triazol fusionado] ^b		-H	-CL	-H
Clordiazepóxido ^a	(-)	-NHCH ₃	-H	-CL	-H
Clonazepam	-H	=O	-H	-NO ₂	-CL
Clorazepato	-H	=O	-COO-	-CL ²	-H
Demoxepam ^{a,1,2}	-H	=O	-H	-CL	-H
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-CL	-H
Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	-H	-CL	-F
Halazepam	-CH ₂ CF ₃	=O	-H	-CL	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-CL	-CL
Midazolam ²	[Anillo imadazo fusionado] ^c		-H	-CL	-F
Nitrazepam ²	-H	=O	-H	-NO ₂	-H
Norazepam ^{2,3}	-H	=O	-H	-CL	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-CL	-H
	CH ₂				
Prazepam	-CH ₂ -CH ₂	=O	-H	-CL	-H
	CH ₂				
Temazepam	-CH ₃	=O	-OH	-CL	-H
Triazolam	[Anillo trazol fusionado] ^b		-H	-CL	-CL
Ro15-1788 ^{a,2}	[Anillo imidazol fusionado] ^d		-H	-F	[=O en C ₆] ^e

^a Las notas alfabéticas aluden a alteraciones de la fórmula general; para otros comentarios se emplean notas numéricas.

^b Ningún sustituyente en la posición 4, excepto para el clordiazepóxido y el demoxepam, que son N-óxidos; R₂ es -CH₃ en Ro 15-1788, donde el doble enlace está entre las posiciones 4 y 5.



GOODMAN Y Gillman 1980

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LAS BENZODIAZEPINAS.

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las BZD influyen mucho sobre su utilidad clínica. Todas tienen altos coeficientes de distribución lipídica, agua en forma no ionizada, pero su lipofilia varía más de 50 veces según la polaridad y electronegatividad de los diversos sustituyentes (4).

En esencia todas las BZD se absorben por completo, con excepción de clorazepato, droga que se descarboxila rápidamente en el jugo gástrico dando como resultado N-desmetildiazepam.

Algunas BZD (prazepam y flurazepam) sólo llegan a la circulación sistémica como metabolitos activos. Después de la administración por vía oral, la concentración máxima en el plasma se alcanza en 0,5 y 8 horas según las distintas BZD (5).

Con excepción del diazepam, la absorción de las BZD tiende a ser imprevisible tras la inyección intramuscular (6).

Las BZD y sus metabolitos activos se fijan a las proteínas plasmáticas. El grado de fijación concuerda mucho con la liposolubilidad y abarca desde un 70% para el alprozolam hasta cerca de un 99% para el diazepam. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es más o menos, la misma que la droga libre en el plasma (7,8).

Las concentraciones plasmáticas de la mayoría de las BZD exhiben patrones compatibles con modelos de dos compartimientos, pero los modelos de tres compartimientos serían más apropiados para compuestos más solubles en los lípidos.

En consecuencia, debido a estas características se produce una rápida captación de BZD, por el encéfalo y otros órganos muy

perfundidos después de su administración por vía intravenosa (o la administración por vía oral de un compuesto que se absorbe con rapidez), seguida por una fase de redistribución hacia tejidos no también perfundidos, en particular músculo y grasas.

Por otro lado la redistribución es más rápida para drogas más liposolubles (8). Cuando se emplean para sedación nocturna (9), la velocidad de redistribución a veces influye más sobre la duración de los efectos en el SNC que la velocidad de biotransformación.

La cinética de la redistribución del diazepam y de otras BZD lipófilas se complica por la circulación enterohepática (7,10). Los volúmenes de distribución de las BZD son grandes y están aumentados en pacientes seniles. Estas drogas atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche (11-13).

Las BZD se metabolizan extensamente en particular por varios sistemas microsómicos distintos del hígado. Debido a que se generan metabolitos activos que se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto original, la duración de la acción de algunas BZD muchas veces exhiben una escasa relación con el tiempo medio de eliminación de la droga administrada (2,3).

El clordiazepóxido, oxazepam, lorazepam y halazepam se absorben con relativa lentitud cuando se administran por vía oral y las concentraciones plasmáticas pueden alcanzarse sólo después de varias horas (3). A la inversa, el diazepam es una de las BZD de absorción más rápida y alcanza su concentración máxima aproximadamente en una hora en adultos y solo en 15 a 30 minutos en niños (14,15).

La mayoría de las BZD se fijan en gran medida a las proteínas plasmáticas (85 a 95%) por lo que este factor limita la eficacia de la diálisis en el tratamiento del envenenamiento agudo. Los volúmenes aparentes de la distribución de mayoría de las BZD son elevados; 1 a 3 litros por kilogramo (15).

En conjunto las BZD tienden a entablar una interacción farmacocinética mínima una con otra droga, aunque su metabolismo puede ser inhibido por cimetidina, disulfiram, isoniazida y anticonceptivos orales. El neonato prematuro y el anciano pueden tener vidas medias para el diazepam tres o cuatro veces más prolongadas que en el adulto joven, el niño y hasta el neonato a término (16). Además, la hepatopatía puede duplicar y quintuplicar la vida media del diazepam.

La mayoría de las BZD se excretan casi exclusivamente por la orina, en forma de metabolitos oxidados y glucuronado (18).

Por otro lado las BZD se absorben bien después de su administración oral, y las concentraciones plasmáticas son generalmente máximas en 1 a 4 horas (14). En el caso de la administración intravenosa se redistribuyen en forma típica la cual corresponde a los agentes liposolubles. Los efectos centrales que estas presentaron aparecen y desaparecen rápidamente cuando las drogas pasan a otros tejidos.

La popularidad clínica de estas drogas es al parecer consecuencia de una combinación de acciones farmacológicas, como son la relativa inocuidad y extraordinaria demanda de agentes de este tipo por parte de médicos y pacientes.

Cuadro 3

● **BENZODIAZEPINAS EMPLEADAS PARA LA ANSIEDAD.**
Formas posológicas y dosis

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	FORMAS POSOLÓGICAS	DOSIS (diaria usual mg)	DOSIS (diaria extrema mg)
Alprazolam	Xanax	0	0,75-1,5	0,5-4
Clordiazepóxido	Librium	0,1	15-40 25-100 (parenteral- con posibilidades de repetirse a las 2-4 hrs.)	10-100 25-300 (parenteral)
Clorazepato	Tranxene	0**	30	7,5-9
Diazepam	Valium	0**	4-40 2-20 (parenteral; puede repetirse a las 3-4 hrs.)	2-40
Halazepam	Paxipán	0	60-160	20-160
Lorazepam	Activan	0,1	2-6 2-4 (parenteral)	1-10
Oxazepam	Serax	0	30-60	30-120
Prazepam	Centrax	0	20-40	10-60

O sólida oral; **I** inyección.

* Las dosis diarias se consignan como miligramos totales, los cuales se fraccionan de dos a cuatro porciones diarias. Se consignan dosis parenterales únicas que se utilizan para el clordiazepóxido y el diazepam. Todas las dosis mencionadas sólo se han administrado en adultos o adolescentes. En niños de 6 a 12 años puede administrarse clordiazepóxido en dosis diarias fraccionadas de 10 a 30 mg. Sin embargo en niños mayores de 6 meses el diazepam puede administrarse en dosis diarias fraccionadas de 3 a 10 mg.

** El clorazepato también se vende en comprimidos de liberación lenta (trenxene-SD), el cual se toma una vez por día. En cambio el diazepam viene en forma de cápsulas de liberación lenta (valirelease).

Goodman y Gillman 1980.

Cuadro 2

• **VIDA MEDIA, FORMAS DE DOSIFICACION Y DOSIS DE LAS BENZODIAZEPINAS MAS CONOCIDAS.**

	VIDA MEDIA (hrs.)	DOSIFICACION	DOSIS ORAL (MG) SEDANTE HIPNOTICA	
Clordíaxepóxido				
(Librium)	5-15	C,T,I	10-100,1 3xd ^(2,3)	50-100) ⁽³⁾
Clorazeparo				
(Tranxene)	50-80 ⁴	C,T	3,75-15 2-4xd ³	15-30 ³
Diazepam				
(Valium)	30-60	T,CLP	5-10,3-4xd ³	5-103
Flurazepam				
(Dalmane)	50-100 ⁴	C	----	15-30
lorazepam				
(Activam)	10-20	T,I	----	2-4
Oxazepam				
(Serax)	5-10	C,T	15-30, 3-4xd ³	15-30 ³
3Temazepam				
(Restoril)	10-17	C	----	15-30
Triazolam				
(Halción)	1,5,3	T	----	0,25-0,5

1. C, Cápsulas; T, tabletas; CLP, cápsulas de liberación prolongada; L, líquido; E, elixir; G, gotas; I, inyección; S, supositorio.

2. Dosis; cantidad de veces por día.

3. Aprobado como droga hipnosedante sólo para tratar la abstinencia de drogas depresoras del SNC en el individuo intolerante, la dosis debe de ser más pequeña.

4. Vida media del metabolismo activo al cual puede atribuirse efectos.

Goodman y Gillman 1980-

SITIOS Y MECANISMOS DE ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En la actualidad se coincide en general que la mayoría de las BZD, si no todas, deben su potencial de inhibición neural a el ácido gammaaminobutírico (G.A.B.A.) (1). Este punto de vista es corroborado por el hecho de evidencias de la conducta (17-21) y estudios electrofisiológicos que indican que los efectos de las BZD se reducen o se evitan tratando de antemano los antagonistas del GABA o con inhibidores de la síntesis del transmisor. Aunque no se pueden descartar posibles acciones que conducen a una liberación aumentada de GABA, se ha prestado mucha atención a la capacidad de las BZD para potenciar las acciones de GABA sobre todas las neuronas del neuroeje. Las diversas categorías de evidencias se han armonizado con el descubrimiento reciente de ciertos congéneres de las BZD son inhibidores potentes y selectivos de sus efectos biológicos y de su acción. Uno de estos antagonistas (Ro15-1788) (20) se investiga en la actualidad por su posible empleo en el tratamiento de las sobre dosis de BZD. Aunque la hipótesis de la potenciación del GABA todavía no ofrece explicaciones detalladas para las acciones terapéuticas de las BZD, ofrece un marco de referencia versátil, para vincular observaciones diversas.

Aunque las BZD afectan la actividad del neuroeje, algunas estructuras están afectadas en grado mucho mayor que otras, además algunos efectos de las drogas son indirectos.

Se sabe que las BZD no son depresivos generales de las neuronas (22), como los barbitúricos, todas tienen el mismo perfil farmacológico, excepto que en algunos los efectos anti-

convulsionantes y posiblemente analgésicos de algunos miembros cambian (1).

Sin embargo, hay grandes diferencias de selectividad entre las drogas y la utilidad clínica de las BZD. Las cuales individualmente varían también considerablemente.

En el hombre (9,23) se ha visto que al aumentar la dosis de benzodiazepina, la sedación llega a la hipnosis y ésta al estupor, como puede esperarse de un depresivo general del SNC.

Para una verdadera anestesia quirúrgica, las BZD deben de combinarse con otras drogas depresivas del SNC. Del mismo modo, en algunos animales de laboratorio (22) la corrección de los reflejos y algunas otras funciones del S.N.C. no están abolidas hasta que se dan dosis letales.

Probablemente, como todas las drogas hipnosedantes, las drogas preanestésicas de BZD deterioran la memoria reciente e interfieren en el establecimiento del trazado de la memoria. Por eso causan amnesia anterógrada (24,25).

A la fecha no se ha resuelto la cuestión de si los llamados efectos ansiolíticos de las BZD son iguales o distintos a los efectos sedantes e hipnóticos. A esta incertidumbre contribuyen la dificultad de estimar los efectos ansiolíticos en el hombre y la validez no demostrada en diversos modelos de ansiedad en animales (3,26).

Algunas BZD inducen hipotonía muscular sin interferir en la locomoción normal. También disminuyen la rigidez descerebrada en gatos y la rigidez en los pacientes con parálisis cerebral aumentan el reflejo rotuliano (3).

En los gatos (3) la relajación muscular se efectúa en dosis que tienen 2 (flurazepam) a 4 (clonazepam) órdenes de magnitud menos que los que causan la abolición del reflejo de enderezamiento.

Experimentalmente (27) las BZD, inhiben las convulsiones inducidas por pentileno-tetrazol o picrotoxina, pero las inducidas por estricnina y electroshock máximo, solamente se suprimen con dosis que también deterioran severamente la actividad locomotora. La adquisición de tolerancia para los efectos anticonvulsivos no ha limitado la utilidad de las BZD en el tratamiento de los trastornos convulsivos en el ser humano.

La mayoría de las BZD disminuyen la latencia del sueño (2), especialmente cuando se les usa por primera vez, y también, el número de despertares y el tiempo transcurrido en la etapa 0 (despertar). El efecto neto de la administración de BZD suele ser de una prolongación similar a la del tiempo del sueño total.

A raíz de la detección y caracterización de sitios de fijación específicos para las BZD, se han acumulado conocimientos bioquímicos sustanciales que sugieren una íntima asociación molecular entre los sitios de acción del GABA y de las BZD (17-19,22,28).

Además, la capacidad de las BZD para liberar conductas reprimidas (29) así como para producir sedación (24,25), es atribuible en parte a la potenciación de las vías GABAérgicas que sirven para regular las descargas de neuronas (30) que contienen diversas monoaminas; se sabe que estas neuronas promueven la iniciación de la conducta y también que son mediadores impor-

tantes de los efectos inhibitorios que el miedo y el castigo ejercen sobre la conducta (3,31).

En la mayoría de los estudios realizados in vivo e in situ, la administración local o sistémica de BZD reduce la actividad eléctrica evocada de las neuronas grandes en todas las regiones del encéfalo y de la médula espinal, por lo general se detectan efectos significativos en dosis compatibles con las que se emplean en el ser humano (17-19).

BENZODIAZEPINAS EN TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS.

Las BZD en tratamientos psicológicos pueden causar efectos paradójicos. El nitrazepam, frecuentemente y el flurazepam ocasionalmente aumentan la frecuencia de pesadilla, en especial durante la primera semana de uso (3,32).

Las BZD ansiolíticas liberan una conducta bizarra desinhibida en algunos usuarios de bajos niveles de ansiedad, en otros puede haber hostilidad y cólera (3).

El etanol (33,34) muchas veces contribuye a las muertes vinculadas con las BZD y el "coma verdadero" es infrecuente en ausencia de otros depresores del SNC.

Una gran variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas. Puede ocurrir con el uso de BZD, pero la incidencia es muy baja; esto se observó con el flurazepam y el triazolam, pero no con el tamazepam (7).

Una vez alcanzada la concentración plásmatica máxima, dosis hipnóticas de las BZD pueden causar diversos grados de mareo, laxitud, prolongación del tiempo de reacción, incoordinación motora, ataxia, deterioro de las funciones mentales y psicomotoras, desorganización del pensamiento, confusión, aisartria, amnesia retrógrada, sequedad bucal y sabor amargo (3).

El conocimiento parece afectarse menos que el desempeño motor. Todos estos efectos deterioran mucho la habilidad para conducir vehículos y otras actividades psicomotrices.

Cuando la droga se administra poco antes de dormir es posible que ni siquiera se noten estos síntomas pero la persistencia de estos efectos duran horas, la vigilia es adversa.

Otros de los efectos sedativos e hipnóticos de las BZD, son que ellas pueden beneficiar a los pacientes esquizofrénicos de los efectos ansiolíticos de estas sustancias. La eficacia de las BZD se ha confirmado largamente dentro de los estados de ansiedad neurótica (9,23,35); es generalmente admitido que la angustia psicótica ligada al delirio vivido puede ser aliviada solo por un tratamiento neuroleptico.

El campo de las depresiones, las BZD se verifican dentro del ensamble igual de eficaz que los antidepresores. Dado que la heterogeneidad de estos estados es difícil de unir esta amelioración a un efecto antidepresivo, ansiolítico o mixto de la BZD (32A).

En la práctica estos son los esquemas utilizables.

1) Cuando los signos de depresión son nitidos, con las manifestaciones de ansiedad fluctuante aislada los antidepresivos parecen estar indicados como primera elección, las BZD no aportan ningún efecto sintomático parcial y complementario.

2) Cuando la ansiedad tiene un apariencia neurótica se acompaña electivamente de una crisis de angustias de fobias de somatización de la ansiedad una prueba de BZD se propone como primera elección.

Una mejoría mínima o insuficiente al término de una o de dos semanas de tratamiento implica reconsiderar el diagnóstico y su asociación a un tricíclico. Entre tanto la validez y la significación de este esquema son puestos en duda por los resultados importantes obtenidos por los IMAO y el tratamiento de las neurosis ansio-fóbicas.

3) Cuando los síntomas de la serie depresiva y de la serie neurótica ansiosa coexisten, un doble punto de vista de la expresión clínica y de las casualidades, la asociación de dos tipos de psicotrópicos la asociación de que se considera que es necesario a un solo antidepresor. En práctica la dificultad es bien más bien de orden clínico, centrado por la diferenciación del estado ansioso y de la depresión (9).

BENZODIAZEPINAS Y EL EMBARAZO

La utilización de las BZD durante el embarazo, el trabajo de parto y el periodo neonatal a aumentado regularmente después de 20 años. Su prescripción se difunde demasiado antes de saber que la mujer se encuentra embarazada.

Sin embargo su uso durante el primer trimestre del embarazo debe ser reservado ya que solo en raras excepciones podrán ser usados después de que la relación riesgo-beneficio haya sido examinada.

Las indicaciones al fin del embarazo y durante el trabajo de parto son mejor canalizados hacia la relajación de la musculatura pelviana, estados preclámicos y disminución de la ansiedad (11,13,36-38,). Debe tomarse en cuenta que la dosis que se use debe de ser lo más baja posible para evitar la presencia del "Floppy Infant Syndrome" la cual, tal vez sea una de las alteraciones más comunes en el recién nacido (13,39,40,).

Las BZD de bajo peso molecular (alrededor de 30), son liposolubles, no disociadas y atraviesan muy fácilmente la barrera placentaria (12). El traspaso de este medicamento es un tanto fácil cuando el embarazo es más avanzado, debido a que la dimensión de la placenta esta aumentada (13,41).

El tiempo de administración total juega un papel importante, puesto que las BZD tienen generalmente una vida media de eliminación plasmática larga y se acumulan dentro de los compartimientos fetomaternales (13,38).

EL diazepam (DZ) es la BZD más conocida y la más ampliamente utilizada durante el embarazo. La rápida difusión del DZ a través de la placenta, ha sido constatada en estudios hechos en el lóbulo placentario humano aislado y perfundido (13). En vivo (36,41) se ha constatado que las tazas plasmáticas del DZ son máximas en los fetos humanos maduros. (A los 5 a 20 minutos después de una inyección intravenosa [IV] administrada a la madre).

Por lo general el porcentaje plasmático fetal puede ser inicialmente más elevado que la concentración materna; aún cuando el estado de equilibrio se haya alcanzado (36).

Durante el transcurso del período inicial del embarazo, cuando se administra 10 mg de DZ por vía intramuscular (IM). Se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas fetomaternales alcanzadas son alrededor de 1.2ng/ml dentro del hígado, el cerebro fetal y la placenta. Estas concentraciones plasmáticas de DZ son más bajas que las observadas dentro del plasma. Sin embargo las concentraciones más bajas se encuentran dentro del cerebro por donde pasa sangre venosa proveniente de la placenta después de pasar a través del hígado (13). El DZ no ha sido hasta la fecha encontrado dentro del líquido amniótico. Sin embargo el nordiazepam (principal metabolito del DZ) no ha estado presente y solo se ha encontrado en estado residual. En el curso del período inicial del embarazo, en caso de administraciones repetidas de DZ por vía oral (15 mg durante 1 mes) y más antes de una interrupción del embarazo, se ha encontrado que las concentraciones de DZ y nordiazepam dentro del plasma venoso, umbilical y maternal son de 0,4ng/ml (11,42).

Por otro lado se ha encontrado que las concentraciones de nordiazepam son más altas en el hígado fetal que en el plasma fetal lo que constituye una prueba indirecta de la actividad metabólica del hígado humano fetal. Durante el período tardío del embarazo se ha observado que después de la administración de 10 mg de DZ el nivel de dicho medicamento en el plasma alcanza una concentración 1.3 a 1.8 ng/ml. Estos estudios(38) han demostrado que el DZ se encuentra presente dentro de la circulación fetal después de 15 minutos siguientes a la inyección intramuscular (0,2/kg), el reporte de las concentraciones feto maternas alcanzan 2ng/ml.

La farmacocinética del DZ cuando la mujer esta embarazada ha sido determinada después de la administración de 10mg (12,30) de este medicamento por vía IV. Comparando este grupo con otro de mujeres no embarazadas, se ha comprobado que la vida media de eliminación de esta droga es más larga. (65 H. por 29 respectivamente) mientras que el clearance plasmático no cambia (28ml/min. respectivamente). Esta prolongación de la vida media de eliminación es probablemente el resultado de un aumento de volumen de distribución.

Después de una dosis única administrada a la madre, el principal metabolito eliminado en la orina del recién nacido es el glucoronido del nordiazepam. Los metabolitos hidroxilados aparecen en la orina de los niños alrededor de las 2a a la 3a semana. Después de una administración repetida a la madre la situación es diferente, los principales metabolitos dentro de la

orina del recién nacido están constituidos por los glucoronidos de oxazepam y de N-methyloxazepam y un menor grado de glucoronido de nordiazepam; lo que indica el desarrollo de una capacidad de hidroxilación en los fetos en un curso de tratamientos prolongados (38).

Después de una administración repetida de una fuerte dosis (única) al final del embarazo, el DZ es detectado en una concentración clínicamente eficaz dentro del plasma del niño justo 8 a 17 horas después del nacimiento (38,41).

Se ha observado que el DZ dentro de la leche, es muy liposoluble, no ionizado. Sin embargo es fuertemente fijado a las proteínas plasmáticas lo que puede impedir su paso dentro de la leche (41,43). Las concentraciones farmacológicas del DZ han sido descubiertas dentro del plasma de los niños amamantados (13), como el DZ es metabolizado más lentamente por el recién nacido que por los niños o los adultos, una administración prolongada durante el amamantamiento puede producir una acumulación del DZ y del metabolito activo en el niño.

La posología del DZ (una dosis única de 10 mg por vía IV de 10 ó 20mg por vía intravenosa durante el parto) no es responsable del efecto notable sobre la prueba de Apgar (12) pero 30mg pueden tener efectos depresores sobre la respiración, el sistema cardiovascular y la termoregulación, pero también suelen tener un efecto sobre la madre. Dosis de 40 a 100 mg utilizadas dentro de los estados de eclampsia, es acompañado por signos de distress neonatal los cuales son normalmente observados.

Las BZD atraviesan muy rápido la placenta desde el comienzo hasta el fin del embarazo. El paso es por lo tanto más intenso en

el fin del embarazo. Después de dosis repetidas de este medicamento sus derivados tienden a acumularse dentro de la unión feto placentaria (41). Lo que ocasiona el "Floppy infant Syndrome" (39;40).

La distribución y eliminación tanto del DZ como el nordiazepam son modificadas en la mujer al fin del embarazo. La vida media y eliminación esta alargada de dos a tres veces. El metabolismo neonatal y la excreción de las BZD son lentos; en particular la capacidad de hidroxilación es más limitada durante los primeros días post-parto (38).

En el caso de las desmetilizaciones y conjugaciones estas son menos afectadas; En tanto que en el niño prematuro la eliminación de los procesos metabólicos aumenta la intensidad y la duración de los efectos depresores. El oxazepam con su corta vida media y la ausencia de metabolitos activos parecen interesantes al final del embarazo y durante el parto (13).

En general una dosis única o de dosis bajas repetidas durante un corto periodo las BZD no parecen ser responsables de los efectos secundarios importantes en el infante cuando ellas son utilizadas durante los 2o y 3er trimestre del embarazo, durante el parto y el amantamineto. Sin embargo la utilización de dosis fuertes únicas o repetidas deben de ser evitadas, en el comienzo del embarazo recordandose que sus indicaciones solo deben de ser en muy raras ocasiones.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LAS BZD

Para que aparezcan síntomas importantes de abstinencia, incluso convulsiones, deben darse grandes dosis de BZD durante mucho tiempo y luego hay que suspenderlas bruscamente. Aunque puede ocurrir habitualmente, a causa de la larga vida media y de la conversión a metabolitos activos, los síntomas de abstinencia consecutivos al uso crónico pueden tardar una semana en aparecer desde que se interrumpe de pronto la droga. Para contrarrestar los síntomas autónomos vinculados con la abstinencia de una BZD se ha utilizado el propanolol.

Aunque las BZD tienen la reputación de causar poco abuso y dependencia, la posibilidad de esta complicación adversa del uso crónico no debe dejarse a un lado. En la inmensa mayoría de los casos como, parecen ser necesarias altas dosis y períodos prolongados de administración de BZD.

La cantidad de casos de dependencia comprobada es pequeña, si se tiene en cuenta la gran cantidad de pacientes a los cuales se les prescriben estas drogas. A muchos pacientes se les aumentan las dosis o estas manifiestan una necesidad compulsiva de tomar la droga después de suspender las BZD (4).

ASPECTOS TERATOGENICOS

La teratología es el estudio del desarrollo anormal de los embriones y de las causas que ocasionan malformaciones congénitas. Un concepto fundamental aplicado en la teratología es que algunas etapas del desarrollo embrionario son más vulnerables que otras.

Hasta la década de los cuarentas, se aceptaba generalmente que los embriones humanos estaban protegidos de los agentes provenientes del ambiente, como fármacos y virus, gracias a las membranas fetales y paredes abdominal y uterina de la madre (44).

Un teratógeno se puede definir como cualquier agente que puede producir una malformación congénita o incrementar la incidencia de malformaciones en la población.

De los datos existentes acerca de los factores teratógenos en los mamíferos se han deducido algunos principios básicos. Aún cuando todavía no es el momento de considerarlos como leyes deben tomarse en cuenta al estimar la probabilidad de que los niños resulten afectados por factores teratógenicos específicos.

El período de desarrollo embrionario determina la susceptibilidad a factores teratógenos. El desarrollo de los mamíferos comienza con la multiplicación rápida de células que representan escasa o ninguna diferenciación. Este período, que dura desde la fecundación hasta la formación de las capas germinativas, se denomina período de prediferenciación o período que precede a las

capas germinativas (45). La siguiente etapa se denomina período embrionario, durante el cual las células comienzan a mostrar diferencias morfológicas definidas como consecuencia de cambios a nivel químico. La etapa final o período fetal se caracteriza por el crecimiento de los órganos (45).

Se acepta en general, que cuando un agente teratógeno actúa durante el período de diferenciación lesiona todas las células del embrión o la mayoría de ellas, en cuyo caso el potencial de regulación del embrión compensará la pérdida y no habrá anomalías evidentes.

Hasta la fecha existen pocos ejemplos aislados en los cuales los teratógenos administrados durante la primera etapa del desarrollo han causado malformaciones. Podría ser sin embargo, que los teratógenos pudieran permanecer en los tejidos maternos tornandose activos sólo cuando aumenta la susceptibilidad del embrión durante el segundo período (45).

Durante el período embrionario, es decir la etapa de intensa diferenciación, la mayor parte de los agentes teratógenos son muy potentes y producen muchas malformaciones (46).

Sin embargo el tipo de malformación depende del órgano que sea más susceptible en la fecha de acción teratógena (47).

Cada órgano parece pasar su etapa más susceptible al comienzo de la diferenciación, y los diversos órganos corporales se determinan susceptibles uno después de otro. Ello se comprobó fehacientemente al administrar una dosis de DZ de tal modo se descubrió que las anomalías del SNC (17-19,31) y del corazón (48) pueden producirse desde el día 7 hasta el día 9 prenatales.

Durante el tercer periodo de desarrollo o periodo fetal que se caracteriza por el crecimiento de los órganos, disminuye rápidamente la susceptibilidad a los agentes teratógenos. Sin embargo continúa la diferenciación de algunos órganos como el cerebelo, la corteza cerebral y ciertas estructuras urogenitales. Por lo tanto algunas de estas estructuras siguen siendo susceptibles a la acción de factores teratógenos hasta etapas muy avanzadas de la gestación (44).

En realidad cuando se trató a ratonas con DZ (30,49) en periodos avanzados de la preñez, se observó el ataque grave de la corteza cerebral. No es improbable que en el ser humano los factores ambientales tambien pueden dañar el encefalo en desarrollo durante la segunda etapa final del embarazo, y aún en el periodo postnatal y causar de tal manera retardo y otras anomalías evidentes.

El efecto de un factor teratógeno depende del genotipo. Algunos experimentos (50) parecen indicar que el teratógeno aumenta la frecuencia de defectos que ocurren en forma esporádica sin participación del mismo y que las malformaciones aparecen en la forma en que lo hacen a causa de ciertas inestabilidades genéticas subyacentes.

Por ejemplo cuando se inyecta una dosis adecuada de cortisona a ratonas preñadas de las cepas A y C57, que muestran una frecuencia espontánea de paladar hendido y de 10 Y -1% respectivamente se provocó la aparición de paladar hendido en toda la descendencia de la cepa A y en el 19 % de la cepa C57.

Si la hembra de la cepa A era fecundada por un macho de la cepa C57, el 43 % de los descendientes presentaban paladar hendido. Sin embargo, cuando se cruzo una madre de la cepa C57 con un macho A, la frecuencia disminuyo al 4%, esto demuestra que los genes de la madre lo mismo que los del embrión pueden influir en la susceptibilidad a un teratógeno (44).

Un agente teratógeno actúa de manera específica en un aspecto particular del metabolismo celular. Los teratógenos pueden actuar sobre diferentes funciones o productos celulares. De tal manera pueden inhibir la síntesis de las proteínas o de los ácidos nucleicos, alteran tanto la madurez extracelular, como los efectos en forma adversa la citoarquitectura de las células embrionarias (71). Sin embargo los agentes no se limitan a afectar a un solo proceso celular y por lo tanto en muchos casos es difícil de precisar el mecanismo y el sitio de acción de las drogas.

En cuanto la cuestión de los efectos teratógenos de las BZD. Se ha encontrado que puede haber un gran aumento en el riesgo de deformidades en la hendidura de la línea media del labio o paladar (47,51-58).

D I A Z E P A M

El diazepam (7-cloro 1,3-dihidro-1-metil-5 pentil 2H-1,4 benzodiazepin-2 one), fué sintetizado en 1961 por Sterbach y Reeder. Fisicamente el DZ es de color cristalino, insoluble en agua, pero soluble en alcohol (4).

El DZ es una droga lipídica de un peso molecular de 28.5 y además atraviesa muy facilmente la barrera placentaria (36). Los principales metabolitos del DZ son el N-desmetildiazepam, oxazepam y glucoronido (14).

El DZ es una de las BZD que se absorben con mayor rapidez y alcanza su concentración máxima aproximadamente en una hora en adultos y en niños en quince minutos. El DZ tiene una vida de eliminación de 20 a 60 horas según la edad y las funciones hepáticas del sujeto (14). Además es generalmente aceptado que el DZ ejerce sus efectos terapéuticos por la potenciación neural mediada por el ácido gamma aminobutírico (GABA) (1).

Los principales usos terapeuticos del DZ son los de; ansiolítico, relajante muscular y sedativo. Además las mujeres embarazadas lo utilizan principalmente en el último trimestre de embarazo, para obtener una relajación pelviana y en casos de estados preclámicos (13,36,37).

La vida media distributiva (alfa) del DZ es más o menos de

una hora, y el tiempo medio de eliminación (beta) es inicialmente 1 a 5 días y más aún después de tratamiento prolongado (3).

Con el DZ pueden esperarse efectos ansiolíticos, con concentraciones sanguíneas de 300 a 400ng/ml y algunos efectos sedantes, pero el deterioro psicomotor comienza con concentraciones similares. Sin embargo una intoxicación franca del SNC ocurre a concentraciones mayores de 900 a 1000ng/ml (26).

Por otro lado el DZ se redistribuye con particular rapidez, pues posee una vida media cerca de 1 hora.

El DZ y el N-desmetildiazepam se hidroxilan con lentitud a otros metabolitos activos como el oxazepam. La vida media plasmática del DZ es en promedio de 1 a 2 días y la de el N-desmetildiazepam es de aproximadamente 60 horas (3).

FASE EXPERIMENTAL

INTRODUCCION

Previas investigaciones revelan y que la administración de BZD (BZD) durante la gestación altera el desarrollo de humanos (39,40,51,52,54,55-63,) como de animales (18,19,28,47,48,64-88). Implicando a las BZD como agentes teratógenos (61). La presencia de alteraciones causada por la administración de BZD durante la gestación muestra que la alteración más frecuente es encontrar un alta incidencia de paladar hedido (39,51,52,54-58,62). Pero no solo esta alteración ha sido reportada. La hipoplasia mandibular, úvula bifida, una separación excesiva entre los ojos (55,60,61,62) anomalías en la corteza cerebral (31,49,70-74) hipotermia e hipertermia del recién nacido ("Floppy infant syndrome") (13,38-40,63,) se encuentran entre las alteraciones ocasionadas por la ingesta de BZD durante la gestación.

Estudios tanto en vivo como en vitro han demostrado que el DZ también causa un rompimiento cromosomal en leucocitos humanos en relación se sospecha este potencial como teratogénico (75).

Alteraciones teratogénicas en los descendientes que han sido expuestas prenatalmente a drogas y un medio ambiente químico se han notado con una frecuencia incrementada. Tradicionalmente estudios de la secuela de la exposición prenatal a drogas y químicos ha sido concentrado en exposiciones durante la organogénesis y sobre las malformaciones obtenidas en los resultados pero a la fecha no existe ningún reporte en la literatura que haya explorado la teratogenicidad del DZ en estructuras craneofaciales.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Si bien las BZD han sido objeto de múltiples investigaciones desde su introducción a la clínica en los años 60as las investigaciones acerca de los efectos que estas pueden causar sobre la estructuras craneofaciales han sido nulas.

A pesar de que la venta de las BZD es restringida, no existe la suficiente información para el usuario acerca de los efectos indeseables o secundarios que puede producir esta ingesta indiscriminada de BZD.

HIPOTESIS

Las estructuras craneofaciales sufren alteraciones cuando hay ingesta de BZD en estado prenatal

Hipotesis nula: No hay alteraciones craneofaciales cuando hay ingesta de BZD en estado prenatal.

JUSTIFICACION Y OBJETIVO

La gran venta de BZD que existe en el mundo (en Francia se venden 50 millones de cajas al año) (76) ha incrementado los reportes con aparición de malformaciones en el neonato cuando este medicamento ha sido ingerido por la madre durante la gestación. Debido al desconocimiento tanto en el manejo como en los efectos secundarios que estos causan.

El objetivo es conocer los efectos postnatales de las BZD sobre cráneo y mandíbula de ratones administrado durante su gestación.

MATERIALES Y METODOS.

Para el presente estudio se utilizaron 24 hembras vírgenes y 10 machos BALB/c los cuales fueron obtenidos del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. La edad de los ratones era de 8 semanas de edad y al inicio de la investigaciónn tenían un peso entre comprendido entre los 21 y 24 gramos. Los animales fueron colocados jaulas, en el lapso comprendido entre las 20 hrs y 8 hrs, para permitir la fertilización. La presencia del tapón vaginal se designó como el día 0 de gestación. Las hembras fueron divididas en dos grupos, un grupo experimental y un grupo control, ambos grupos de 12 animales y formando cuatro grupos de tres animales tanto controles como experimentales. El grupo experimental reci-

bió una dosis de 3mg de DZ (Ortopsique proporcionado gentilmente por Psicofarma de México s.a de c.v.) diaria por via oral disuelto en 0.5 ml de agua destilada. La preparaci3n de DZ fue realizada pulverizando los comprimidos y posteriormente lograr una mezcla homogénea en un agitador magnético (super mixer). Al grupo control solo se le administró agua destilada. Ambos grupos se mantuvieron en un círculo de luz y temperatura controlada y con una dieta comercial dura y agua ad libitum hasta el término de la investigaci3n, el agua se les proporcionó en botellas que fue cambiada diariamente y la cama fue cambiada 2 veces por semana. Tanto el grupo experimental como el grupo control fueron pesados antes y hasta el término de la gestaci3n. En los dos grupos la administraci3n de la droga y el placebo se realizó desde el día designado como 0 de gestaci3n hasta el término de ésta. Tanto el número de fetos vivos como de muertos fue registrado. En el día 1 postnatal fueron registrados todos los pesos de las crías vivas y se sacrificaron en los días 1,3,7,14,21 y 28 postnatales las crías controles tanto como experimentales. Previa anestesia con cloroforo fueron decapitados, las cabezas fueron fijadas en paraformaldehído al 4%, relizandose posteriormente la disecci3n de los cráneos y mandíbulas para fijarlas nuevamente en paraformaldehído al 4% y su peso fue registrado. Las mandíbulas de los días 14, 21 y 28 fueron desmineralizados en EDTA al 4% e incluidas en parafina para seguir el método de preparaci3n para microscopia óptica, de los cuales se realizaron cortes sagitales seriados de 5 micras en el micrótopo de cada espécimen obtenido y fueron teñidos con hematoxilina-eosina.

Los resultados estadísticos de las diferencias existentes entre los grupos experimentales y controles se realizaron obteniendo los promedios de los datos obtenidos de los pesos al nacimiento, cefálicos, craneal y de las mandíbulas.

RESULTADOS.

Una prolongación en el estado de gestación de 23 días fué presentada en cinco de los casos del grupo experimental y hubo reabsorción fetal en 6 de los casos. Además de que inmediatamente después de la administración oral de el DZ causo una alta sedación aproximadamente en 2 horas y las administraciones realizadas una semana después la sedación fué menor. El peso de las madres gestantes experimentales resulto considerablemente menor que el de los controles (gráfica 1) el peso completo los neonatos sacrificados en los días 1, 3, 7, 14, 21 y 28 fué también menor que el de los grupos controles (gráfica 2). Pero fué considerablemente mayor la diferencia existente entre el peso craneal y mandibular de los días 14, 21 y 28 (gráfica 3 y 4). La diferencia existente entre el peso cefálico no mostró diferencia significativa en los días 1 y 3 pero fué incrementandose notablemente en los días 7, 14, 21 y 28 (gráfica 5). La aparición tumoral en la parte coronal del cráneo fué registrada en cuatro crías (fotografía 1 y 2) y abortos de las madres en los días 14 y 16 de gestación.

Además del rechazo de las madres por sus crías cuando estas nacieron.

La diferencia existente entre los tamaños de crecimiento en los días 14, 21 y 28 los podemos observar en la fotografías 3, 4 y 5.

DISCUSION

La administración oral de BZD desde el principio de la gestación en ratones preñadas incrementa la posibilidad de los abortos (67). Por esta razón debe de ser prudente el uso de las BZD durante el embarazo ya que en animales se ha confirmado su efecto teratogénico (64,66,68).

El DZ cuando ha sido administrado a hamsters preñados a muy altas dosis y ha mostrado fetotoxicidad en la mayoría de los casos reportados de los nacimientos de las crías a las cuales se les administró DZ prenatalmente, estos estudios (67) mostraron una notable reabsorción fetal y reducción del peso lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestra investigación.

La exposición prenatal de drogas altamente lipofílicas tales como el DZ puede dar un resultado a una larga persistencia de la droga y sus metabolitos lipofílicos en el cerebro del neonato (18,30,33,77). Esta persistencia es el resultado de las altas concentraciones de la droga en los receptores específicos (20,21,78) en el cerebro y la inhabilidad del neonato para producir glucoronidos, los cuales son fácilmente eliminados por la orina.

Los hallazgos generales de las diversas investigaciones antes mencionadas revelan que el DZ por ser una benzodiazepina de un peso molecular alto atraviesa la barrera placentaria con facilidad (13,15,78,) y además es fácil de detectarlo en la sangre fetal después de 5 minutos de su administración (11,37,41,45) el atravesar con esta facilidad la barrera placentaria y además de excretarse por la leche materna (15) incrementa las posibilidades de trastornos teratogénicos.

Kellog en 1980 (19) demostró que la exposición prenatal de DZ a ratones durante la tercera semana de gestación induce a pronunciadas alteraciones en el desarrollo del comportamiento que normalmente tienen lugar en la tercera semana postnatal, este periodo puede ser un tiempo de gran sensibilidad a drogas que actúan sobre el SNC y puede ser una inducción crítica de tratamientos teratológicos.

La administración de DZ ha mostrado que existe una gran severidad de infecciones crónicas y agudas o lesiones degenerativas en órganos interiores. Livezey en 1985 (64) encontró una alta incidencia de tumoraciones en el cráneo lo cual coincide con nuestros resultados. La dosis seleccionada de DZ si bien son 10 veces más altas que las dosis usadas en humanos, debe de considerarse relativamente baja, considerando que la eliminación de la vida media del DZ y sus metabolitos activos es más de 30 veces más corta en ratones que en humanos adultos (64).

Beali en 1972 (79) fracasó al no observar ningún efecto teratogénico en fetos de ratas dando una dosis oral equivalente a 100 veces la dosis terapéutica en el hombre. Miller and Becker 1971 (47) en sus observaciones en fetos de ratas tratadas oralmente

con DZ notaron una reducción notable en el peso fetal y una significativa incidencia de paladar hendido. Coincidiendo con nuestra investigación en la reducción notable del peso fetal. Por lo que creemos que la diversidad de los resultados quizá se deba a la significativa diferencia de especies.

Es generalmente aceptado que el último resultado de experimentos en teratología depende entre otros factores del vehículo en el cual el agente es dado (53).

Debe de esperarse una teratogenicidad muy alta cuando la droga se da en combinación con otra droga como se ha mostrado cuando administró DZ con cocaína. (66) Además de encontrar disminución en el peso ganado de las madres, y esto se debió tal vez a su hiperactividad la cual fué manifestada con un movimiento circular, que es un resultado también coincidente con los nuestros. Además un ligero cambio en la incidencia de resorciones en ratones CF1 cuando fueron tratados con DZ concuerda con los reportes de Stenchwer 1975 (68) que no observo un incremento en la incidencia de resorciones de Balb/C tratados con DZ. Sin embargo Miller and Becker (47) mostraron un incremento en las resorciones, cuando trataron con Swis-Webster Strain. Sin embargo los significantes reducciones en el peso fetal y en su altura en combinación con altas dosis de DZ y cocaína es tomado como una fuerte evidencia de los efectos de deterioro de estas drogas en combinación con el recién nacido.

Nuestro estudio a pesar del extenso periodo de administración, el cual incluye todo el periodo de organogénesis no hayó

un incremento en la incidencia de paladar hendido en el grupo experimental. Vale la pena mencionar que el prolongado regimen de tratamiento y su temprano inicio durante la gestación puede haber impedido la aparición de paladar hendido. De acuerdo con Walker and Paterson (80) si los fetos no son sedados al tiempo que el paladar blando cierra lo cual es usualmente en el día 14, en los ratones el paladar cerrará normalmente.

La aparición de paladar hendido es un resultado multifactorial ya que estudios epidemiológicos (81) han mostrado que el DZ usado durante el embarazo no tiene relación aparente con el incremento de labio y paladar hendido.

El fácil traspaso del DZ a través de la placenta, especialmente en la pregnacia temprana ha sido establecida (11,45) la resistencia de la cepa CF1 (86) a la inducción de paladar hendido por tranquilizantes puede existir como ha sido mostrado por Zimmerman (50) y puede ser probable que haya pasado algo similar a cepa utilizada en nuestra investigación.

Por lo que creemos debe de investigarse con mayor amplitud los efectos provocados por las BZD ya que evidentemente actuan como agentes teratógenos cuando se administran altas dosis en la gestación.

CONCLUSIONES

1.- El efecto de las BZD durante el embarazo da como resultado una pérdida de peso en las madres gestantes experimentales debido a una reabsorción fetal presente en comparación del grupo control.

2.- La utilización de altas dosis de BZD durante la gestación lleva tanto al desarrollo de tumores en las crías experimentales como la presencia de abortos en las madres.

3.- La diferencia notable de peso y desarrollo en los descendientes se vio fuertemente afectada por la administración de BZD.

4.- Las BZD no sólo afectan el desarrollo de los fetos, alteran la conducta neurológica de las madres gestantes que concuerda con la observaciones de un rechazo de las madres por sus crías.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Tallman JF, Paul SM, Skolnick P. Receptor for anxiety: pharmacology of benzodiazepines. Science 1984;(18):274-81.
- 2.- Goth, Clark, Braker, Johnson. Farmacología Clínica 12a edición, Panamericana México 1990.
- 3.- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica 7a edición panamericana México 1980.
- 4.- Lüllmann H, Morhr K, Ziegler A. Atlas de farmacología, Massón-Salvat (Medicina) Barcelona 1992.
- 5.- Villeneuve A. Le choix d'une benzodiazépine en clinique. L'encéphale 1983;IX:253B-9B.
- 6.- Nicholson AN. Persistence of effects of benzodiazépine. L'encéphale 1983;IX:81B-6B.
- 7.- Litter Manuel. Farmacología experimental y clínica 7a Edición, El Ateneo, Buenos Aires 1988.
- 8.- Singlas E. Benzodiazépine facteurs de variations des paramètres pharmacocinétiques et interactions médicamenteuses. L'encéphale 1983;IX:67B-73B.
- 9.- Colona L, Zann M. Usage des benzodiazépine dans les psychoses schizophréniques. L'encéphale 1983;IX:279B-85B.
- 10.- Mormédere P. Effects neuro-endocriniens des benzodiazépine. L'encéphale 1983;IX 191B-6B.
- 11.- Idänpään-Heikkilä JE, Joupolla PI, Puolakka JD, Vorne MS. Placental transfer and fetal metabolism in early human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;109:1011-16.
- 12.- Gamble JAS, Moore J, Lamki H, Howard PJ. An study of plasma diazepam levels in mothers and infant. Brit J Obstetrics and Gynaecology 1977;84:588-91.
- 13.- Olive G, Gey E. Benzodiazépine et grossesse. L'encéphale 1983;IX:87B-96B.
- 14.- Hillestad L, Hansen T, Melson H, Drivenes A. Diazepam metabolism in normal man. Clin Pharmacol Ther 1974;16:479-89.
- 15.- Boyer P. Concentrations plasmatiques et activité clinique des benzodiazépine. L'encéphale 1983;59B-65B.
- 16.- Cano JP. Notion de demi-vie et métabolisme des benzodiazépine. L'encéphale 1983;IX:75B-80B.

- 17.- Kellog CK, Ploger GL. GABA-stimulated chloride uptake and enhancement by diazepam in synaptosomes from rat brain during prenatal and postnatal development. *Dev Brain Res* 1989;49:67-95.
- 18.- Kellog CK, Primus RE, Bitran D. Sexually dimorphic influence of prenatal exposure to diazepam on behavioral responses to environmental challenge and on Aminobutyric acid (GABA) - stimulated chloride uptake in the brain. *J Pharmacol Exper Ther* 1991;256:259-65.
- 19.- Kellog CK, Tervo D, Ison J, Parasi T. Prenatal exposure to diazepam alter behavioral development in rats. *Science* 1980;207:205-7.
- 20.- Giorgi O, Corda MG, Fernández A, Biggio G. The abstinence syndrome in diazepam-dependent cats is precipitated by Ro. 15-1788 and 15-4513 but not the benzodiazepine receptor antagonist Zk93426. *Neurosci Lett* 1988;88:206-10.
- 21.- Haefely W. Benzodiazépines interactions with Gaba receptors. *Neurosci Lett* 1984;47:201-6.
- 22.- Soubrié P. Aspects fonctionnels de l'interaction des benzodiazépines avec leurs récepteurs centraux. *L'encéphale* 1983;IX:83B-90B.
- 23.- Marks I. Comparative studies on benzodiazepines and psychotherapies. *L'encephale* 1983;IX:23B-30B.
- 24.- Kanto J. Benzodiazepines as oral premedicants. *Br J Anesth* 1981;53:1179-86.
- 25.- Lepresle E, Debras C. Utilisation des benzodiazépines en anesthésie-reanimation. *L'encéphale* 1983;IX:276B-81B.
- 26.- Drill *Farmacologia Médica 3a Edición. La prensa Médica Mexicana, México* 1978.
- 27.- Loiseau P. Les benzodiazépines dans le traitement des épilepsies. *L'encéphale* 1983;IX:283B-93B.
- 28.- Wee E, Zimmerwan E. Involvement of GABA in palate morphogenesis and its relations to diazepam teratogenesis in two mouse strains. *Teratology* 1983;28:15-22.
- 29.- Ginestet D. Consommation des benzodiazépines: bons et mauvais usages. *L'encéphale* 1983;IX:97B-101B.
- 30.- Simmons RD, Kellog CK, Miller RK. Prenatal diazepam exposure in rats: Long-lasting receptor-mediated effects on hypothalamic norepinephrine-containing neurons. *Brain Res* 1984;293:73-83.

- 31.- Simmons RD, Miller RK, Kellog CK. Prenatal exposure to diazepam alters central and peripheral responses to stress in adult rat offspring. *Brain Res* 1984;307:39-46.
- 32.- Escande M, Ghranier F, Girard M. Usage des benzodiazépines dans le traitement des dépressions. *L'encéphale* 1983;IX:273B-77B.
- 33.- Linnoila ML. Benzodiazepines and alcohol. *J Psychiatr Res* 1990;24:121-7.
- 34.- Ades J, Rodière C. Les benzodiazépines dans le traitement de l'alcoolisme. *L'encéphale* 1983;IX 293B-98B.
- 35.- Oster G, Huse DM, Adams SF, Imbimbo J, Russel MW. Benzodiazepine tranquilizer and the risk of accidental injury. *Am J Pub Health* 1990;80:1467-70.
- 36.- Cree JE, Meyer J, Harley DM. Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the new born. *Brist Med J* 1973;4:251-55.
- 37.- Kanto J, Aaltonen L, Liukko P, Mäenpää K. Transfer of lorazepam and its conjugate across the human placenta. *Act Pharmacol Tox* 1980;47:130-4.
- 38.- Mandelli M, Morselli PL, Nordio S, Pardi G, Principi N, Sereni F, Tognoni G. Placental transfer and its disposition in the new born. *Cin Phar Ther* 1975;17:564-71.
- 39.- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;30:244.
- 40.- Haram K. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;17:613.
- 41.- Mc Carty GT, O'Connell B, Robinson AE. Blood level of diazepam in infants of two mothers given large doses of diazepam during labour. *J Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1973;86:3349-52.
- 42.- Erkkola R, Kanto J, Sellman R. Diazepam in early human pregnancy. *Act Obstet Gynec Scand* 1974;53:135-38.
- 43.- Dencken SJ, Johansson G. Benzodiazepines like substances in mother's milk. *Lancet* 1990;335:413.
- 44.- Sadler TW. *Langmans Medical Embriology*. 5a Edition, Williams and Wilkins, Baltimore USA 1985.
- 45.- Moore K. *Embriologia Básica*, Interamericana-Mcgraw-Hill, 1991.
- 46.- Gill TS, Guram MS, Geber WF. Comparative study of the teratogenic effects of chlordiazepoxide and diazepam in the fetal. *Life Science* 1981;29:2141-7.

- 47.- Miller RP, Becker BA. Teratogenicity of oral diazepam and diphenylhydantoin in mice. *Tox Appl Pharmacol* 1975;32:53-61.
- 48.- Márquez-Orozco MC, Márquez-Orozco A, Gazca-Ramirez MV. Alteration of fetal herat mice produced by treatment of diazepam (valium) during gestation. *Res Congr Int Ant* 1980;12:169.
- 49.- Simmons RD, Miller RK, Kellog CK. Prenatal diazepam: Distribution and metabolism in perinatal rats. *Teratology* 1983;28:181-88.
- 50.- Zimmerman EF. Neuropharmacology teratogenesis and neurotransmitter regulation of palate development. *Am J. Ment Defic* 1984;88:548-58
- 51.- Czeil A. Diazepam, Phentoin, and etiology of cleft lip and/or cleft palate. *Lancet* 1976;10:810.
- 52.- Entman SS, Vaughn WK. Lack of relation of oral clefts of diazepam use in pregnancy. *N Eng J Med* 1984;310:1121-22.
- 53.- Fraser FC. Some experimental and clinical studies on the causes of congenital cleft of the palate and the lip. *Arch Pediatr* 1960;151:66.
- 54.- Safra MJ, Oakley GP. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975;13:478-80.
- 55.- Saxén I, Saxén L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;13:489.
- 56.- Saxén I, Saxén L. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epid* 1975;4(1):37-44.
- 57.- Aarkong. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;8:921.
- 58.- Laegreid L., Olegard R, Conradi N, Hagberg, Wahlström J, Abramson. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: Acase control study. *Dev Med and Child Neur* 1990;32:432-41.
- 59.- Horrobin DF. Diazepam as tumor promoter. *Lancet* 1981;31:277-8
- 60.- Laegreid L, Olegard R, Wahlström J, Conradi N. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987;10:108-9.
- 61.- Laegreid L, Olegard R, Wahlström J, Conradi N, Sisfontes L. Benzodiazepines over consumption in pregnancy. *Lancet* 1987;12:1405-6.

- 62.- Laegreid L, Olegard R, Wahlström C. Teratogenic effects of benzodiazepines use during pregnancy. *J Pediatr* 1989;114:126-31.
- 63.- Speig A.N. Floppy infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. *Lancet* 1977;22:878.
- 64.- Livezey GT, Marczyński TJ, Mc Grew EA, Beluhan FZ. Prenatal exposure to diazepam: Late postnatal teratogenic effect. *Neurobehavioral Tox Ter* 1986;8:433-40.
- 65.- Márquez-Orozco MC, Márquez-Orozco A, Bouchot-Gamaz, Fernández-Gabarrón. Increase of bone calcium by prenatal exposure to diazepam in mice. *Proc West Pharmacol Soc* 1991;34:383-85
- 66.- Mehanny S, Abdel-Rahman S, Ahmed Y. Teratogenic effect to cocaine and diazepam in CF1 mice. *Teratology* 1991;43:11-7.
- 67.- Shah RM, Donaldson D, Burdett D. Teratogenic effects of diazepam in the hamsters. *Can J Physiol Pharmacol* 1979;57:556-61.
- 68.- Stenchver MA, Parks KJ. Some effects of diazepam on pregnancy in the Balb/C mouse. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:765-70.
- 69.- Safra MJ, Dakley GP. Valium: An oral cleft teratogen? *Cleft Palate J* 1976;13:198-200
- 70.- Chismola J, Kellog C, Lippa A. Development of benzodiazepines binding subtypes in three regions of rat brain. *Brain Res* 1983;267:383-91.
- 71.- Gallogd DG, Mallorg P. Diphenylhydantoin: Pre-and postnatal administration alter diazepam binding in developing rat cerebral cortex. *Science* 1980;208(4):64-6.
- 72.- Livezey GT, Radulovacki M, Isacc L, Marckzynsky J. Prenatal exposure to diazepam results in enduring reductions in brain receptors and deep slow wave sleep. *Brain Res* 1985;334:361-4.
- 73.- Márquez-Orozco A, Márquez-Orozco MC, Alcantara Ortogoza MA. Effects of prenatal administration of diazepam on the cerebral cortex of adult mice. *Proc West Pharmacol* 1992;35:47-52.
- 74.- Watanabe Y, Shibuya T, Salafsky B, Hill H. Prenatal and postnatal exposure to diazepam: Effects on opioid receptor binding in rat cortex. *Eur J Phar* 1983;96:141-44.
- 75.- Stenchver MA, Frankel RS, Jarvis JA. Effect of diazepam on chromosomes of human leukocytes in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:456-60.
- 76.- Feline A, Le Goc I. Benzodiazépines prescription au long cours et sevrage. *L'encéphale* 1983;IX:103B-88.
- 77- Hamon M. Où en ets la recherche des ligands endogènes des récepteurs des benzodiazépines ? *L'encéphale* 1983;IX:132B-42B.

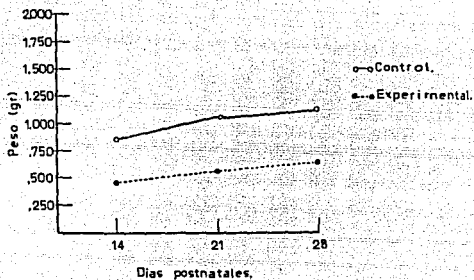
78.- Benton D, Dalrymple-Alford C, Brain PF, Grimm V. Prenatal administration of diazepam improves radial maze learning in mice. *Com Biochem Physiol* 1985;80:273-75.

79.- Beal JR. Study of teratogenic potential of Diazepam and SCH 12041. *Can Med Assoc J* 1972;106:1061.

80.- Waker BE, Patterson A. Inducción of cleft palate in mice by tranquilizers and barbiturates. *Teratology* 1974;10:159-64.

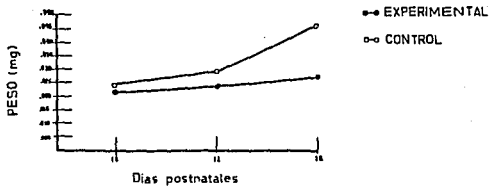
81.- Shiono PH, Millis JL. Orals clefts and diazepam use during pregnancy. *N Eng J Med* 1984;331:919.

PESO CRANEAL



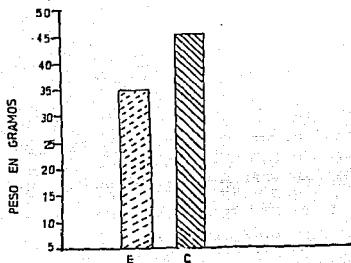
GRAFICA No 3

PESO MANDIBULAR



GRAFICA No 4

PESO PROMEDIO DE LAS MADRES DURANTE LA GESTACION

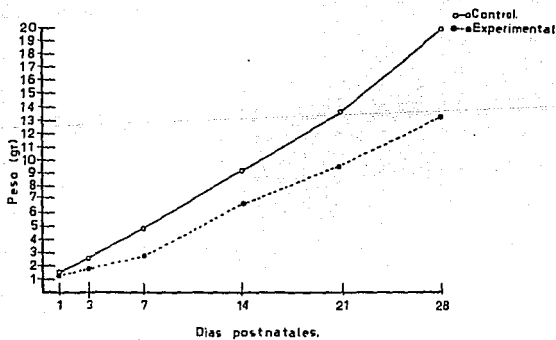


GRAFICA No 1

E - experimental.

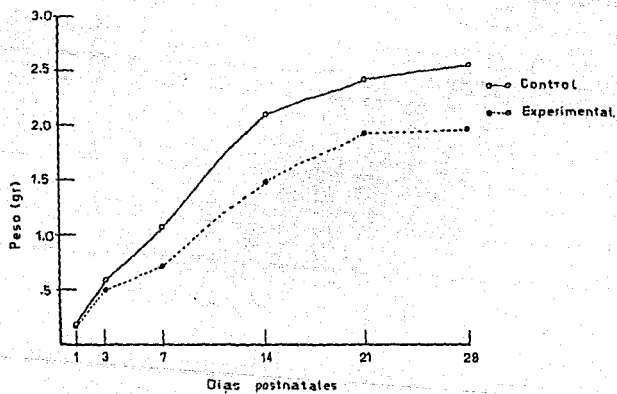
C - control.

PESO COMPLETO

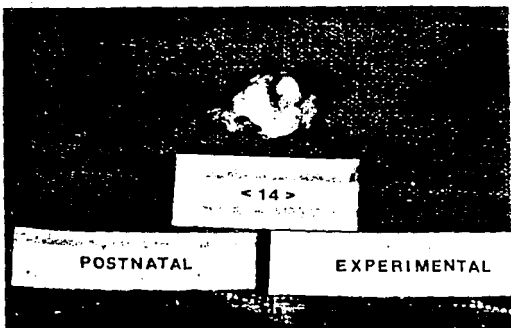


GRAFICA No 2

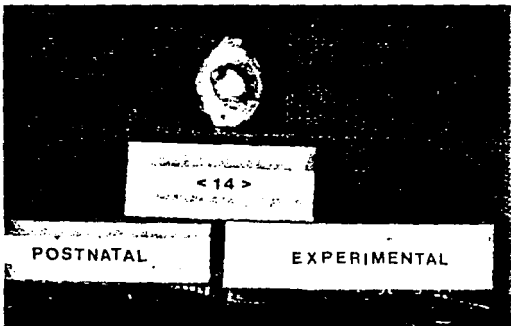
PESO CEFALICO



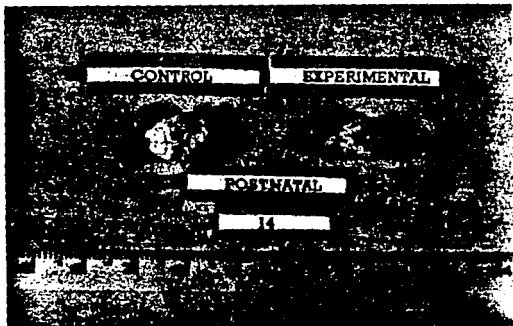
GRAFICA No 5



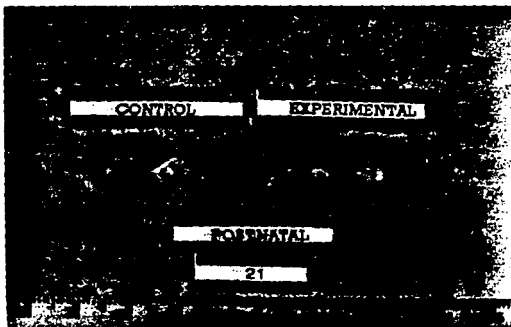
Fotografia No. 1



Fotografia No. 2



Photograph No. 5



Photograph No. 6

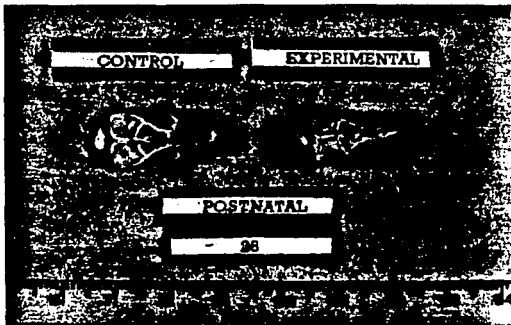


Figura 11.15