

11202
51



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ
I. S. S. S. T. E.

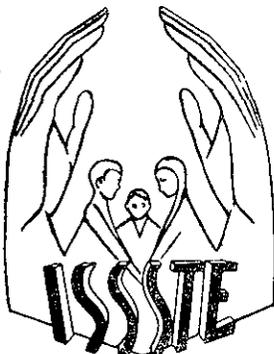
ALTERACIONES HISTOLOGICAS DEL ENDOTELIO VENOSO
SECUNDARIAS A LA APLICACION DE DIAZEPAM

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO ANESTESIOLOGO

presenta el

DR. J. JESUS GARCIA GARCIA



Asesor de Tesis: DR. ISIDRO MARTINEZ DEL VALLE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ

I. S. S. S. T. E.

T E S I S

ALTERACIONES HISTOLOGICAS DEL ENDOTELIO VENOSO
SECUNDARIAS A LA APLICACION DE DIAZEPAM

Vo.Bo.



DR. JORGE DE JESUS SANCHEZ FARRERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

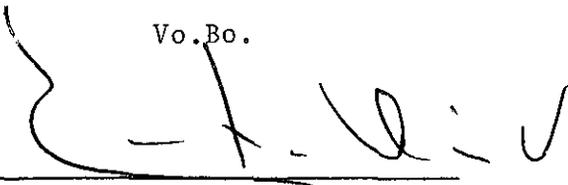
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ

I. S. S. S. T. E.

T E S I S

ALTERACIONES HISTOLOGICAS DEL ENDOTELIO VENOSO
SECUNDARIAS A LA APLICACION DE DIAZEPAM

Vo.Bo.



DR. EDUARDO SANTILLAN VICTORICA

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIA Y

TERAPIA RESPIRATORIA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al Dr. Jorge de Jesús Sanchez Farrera

Profesor titular del curso.

Al Dr. Eduardo Santillán Victórica
por su valiosa ayuda durante mi
adiestramiento.

Al Dr. Isidro Martínez del Valle
con agradecimiento por haberme
asesorado en la realización de
esta investigación.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A los Dres:

Guillermo Arce Tinoco
Piedad Espinoza Hernández
Gastón Ezquerro Madrigal
Roberto González López
Manuel Gutierrez Rodríguez
Dalia Pliego Figueroa
Sebastián Rivas Catalán
Eduardo Shahin Masso

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A mis padres y hermanos por
el apoyo y cariño que siem-
pre me han brindado.

A Rosa María y
Dulce María por
su amor y com--
prensión.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTENIDO

	pag.
Resumen	1
Introducción	2
Material y Métodos	5
Resultados	7
Comentarios y Conclusiones	14
Bibliografía	18

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

Se realizó un estudio en 8 pacientes, 6 del sexo femenino y 2 del masculino a los que se les efectuó safenoexéresis bilateral por varices primarias bajo los efectos de bloqueo peridural lumbar. En cada paciente se estudiaron tres segmentos de safena interna, los cuales fueron divididos en tres grupos, integrados por ocho fragmentos cada uno. El grupo A recibió diazepam 24 horas antes de ser extraído; El grupo B recibió solución bidentilada en el mismo periodo; El grupo C sirvió como control.

Los fragmentos fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina y observadas en el servicio de patología. En el 100 % de los casos se encontró fleboesclerosis como patología de fondo, edema en el 100 % de las preparaciones del grupo A y 25 % en el grupo B; Depósitos de fibrina en todos los casos del grupo A lo cual no se encontró en los otros grupos; Existiendo además formación de trombos en el 87.5 % del grupo A y unicamente en el 12.5 % del grupo B.

De los resultados anteriores podemos concluir que el diazepam lesiona el endotelio venoso y predispone la formación de trombos.

INTRODUCCION

El Diazepam es un derivado de las benzodiazepinas, sintetizadas por vez primera en 1933 e introducidas a la clínica médica por Randall y Cols. en 1961¹⁵. En 1966 se utilizó como anestésico endovenoso. Desde entonces ha tenido aceptación universal en diferentes ramas de la medicina su valor es indiscutible para yugular síndromes convulsivos³⁴, como coadyuvante de la anestesia local en cirugía dental^{8,9,28}, en diferentes procedimientos endoscópicos, así como en estudios neuroradiológicos³⁶. Ha demostrado ser más útil que otros fármacos en la medicación preanestésica por su efecto tranquilizante, hipnótico y ansiolítico^{14,33}. Otro efecto valioso del diazepam es la producción de amnesia anterógrada, por lo que se emplea durante la inducción anestésica y como auxiliar de una cardioversión⁷. El uso tan extenso de este medicamento se debe a su relativa inocuidad, por lo que en ocasiones se utiliza indiscriminadamente; Sus efectos colaterales indeseables son mínimos, es de uso fácil y raramente produce alergias. Uno de los inconvenientes del diazepam es la producción de dolor en el sitio de la inyección - cuando se administra por vía endovenosa cuya magnitud y duración son variables^{2,5,11,17,20,30,31}. E. Langdom y Cols. reportan el caso de una mujer de 52 años de edad que tres años después de haber recibido 10 mg de diazepam endovenosamente en el

dorso de una mano aún presentaba dolor en el sitio de la inyección cuando utilizaba reloj o brazalete. La incidencia de pacientes que perciben dolor durante la inyección de diazepam oscila entre el 15 a 22 %; Otra complicación de mayor importancia es la flebitis y/o tromboflebitis, presentándose hasta en 60 % de los casos, comprometiendo en algunas ocasiones la vitalidad de la extremidad afectada ^{3,10,12,18,22,24,25,27,35}. A. M. Hoare y Cols. en 1974 reportaron el caso de un hombre de 47 años de edad que recibió 20 mg de diazepam por vía endovenosa presentando flebotrombosis que condicionó en forma directa el desarrollo clínico y de gabinete de tromboembolias pulmonares de repetición. Estudios recientes han demostrado histológicamente que el diazepam lesiona el endotelio venoso de las ratas en el 100 % de los casos, ocasionando inflamación vascular, dilatación venosa, edema intersticial, infiltración de polimorfonucleares con organización trombótica subsecuente; estas alteraciones se encontraron en razón directa a la dosis y al tiempo comprendido entre la administración del fármaco y la realización del estudio, apareciendo las máximas alteraciones en un periodo de 48 horas ²⁹. Knill y Evans demostraron lesiones más severas del endotelio vascular cuando el diazepam se administra intra-arterialmente en el conejo, llegando a producir necrosis y gangrena.

Hasta el momento actual las lesiones venosas que ocurren en humanos han sido por aprecia --

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ción clínica, no existiendo ningún estudio realizado histologicamente, por tal motivo el objetivo del presente trabajo es demostrar las lesiones histológicas del endotelio venoso humano secundarias a la administración de diazepam.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 28 preparaciones de safena interna extraídas quirúrgicamente de 8 pacientes, quienes fueron tributarios de safenoexéresis bilateral por varices primarias, la edad de los pacientes varió entre 30 y 60 años (\bar{X} 46.0), en los cuales no había patología agregada.

Se dividieron en 3 grupos integrados por 8 preparaciones cada uno, al grupo A se le administró 10 mg de diazepam 24 horas antes de ser extraídas, al grupo B se le administró solución bidestilada en el mismo período y al grupo C control no se le administraron medicamentos.

El diazepam y la solución bidestilada se aplicaron mediante venopunción en condiciones asépticas con aguja calibre 25, administrandose lentamente y sin diluir; Antes de la inyección se exploró detenidamente al paciente haciendo hincapie en la función cardiorrespiratoria, así mismo se cuantificaron las constantes vitales antes, durante y después de la inyección cada 15 minutos por espacio de una hora.

El día de la intervención quirúrgica se disecaron cuidadosamente tres segmentos de safena interna de 5 centímetros de longitud cada uno, donde se encontraban incluidos los sitios de venopunción y el segmento intacto que sirvió como control. Estos segmentos fueron estudiados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Dr. -

Darío Fernández por un mismo patólogo, utilizando tinciones de Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Masón y Reticular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

De las 24 preparaciones estudiadas, en el 100 % se encontró fleboesclerosis como patología - de fondo. En el grupo A se detectaron alteraciones histológicas en la íntima, media y adventicia, existiendo edema y formación de fibrina en el 100 % de las preparaciones y trombos en el 87.5 %, ver cuadro I, fig. A.

En el grupo B existieron alteraciones menos importantes, detectandose edema en 25 % de las preparaciones y un 12.5 % presentó predisposición a formar trombos, ver cuadro II, fig. B.

En el grupo control unicamente existió la fleboesclerosis, ver cuadro III, fig. C.

En todos los pacientes en que se uso diazepam las constantes vitales se conservaron dentro - de límites normales antes, durante y después de la administración del medicamento. Siete pacientes - (87.5 %) refirieron dolor en el sitio de aplicación del diazepam en grado y duración variables.

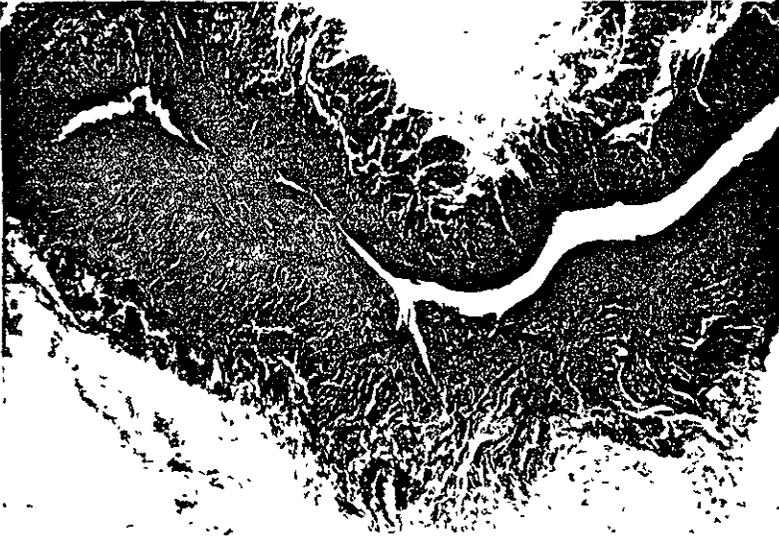


Figura A. Trombosis reciente organizada con infiltrado de polimorfonucleares en la íntima del vaso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

	INTIMA	MEDIA	ADVENTICIA
Preparación Edema Fibrina Trombos	Mig. Hemorr.	Hemorr.	Edema Apert. Mig.
	Leuc.	Leuc.	Capil. Leuc.
1	-	-	+
2	-	+	-
3	-	-	+
4	-	-	-
5	-	-	-
6	+	-	-
7	+	-	+
8	-	-	-

Cuadro II. Grupo B: Corte de safena interna con solución bidedilada. Tinción con Hematoxilina-Eosina.



Figura B. Se observa edema endotelial, infiltrado de polimorfonucleares en la íntima del vaso, fragmentación de fibras musculares y elásticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	INTIMA		MEDIA		ADVENTICIA
Preparacion Edema Fibrina Trombos					
	Mig. Hemorr.	Hemorr.	Edema Apert.	Mig.	Capil. Leuc.
	Leuc.				
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	+
4	-	-	-	-	-
5	-	-	+	-	-
6	-	-	-	-	+
7	-	-	+	-	+
8	-	-	-	-	-

Cuadro III. Grupo C: Corte de safena interna sin medicamentos. Tinción con Hematoxilina-Eosina.

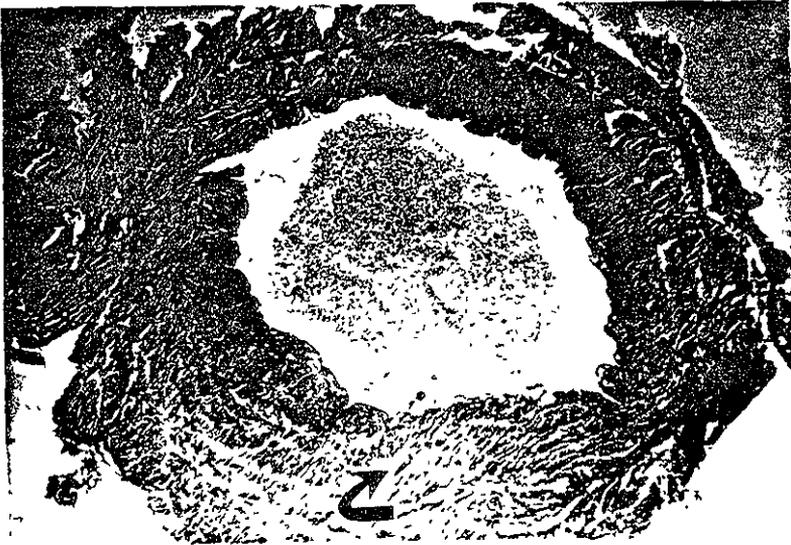
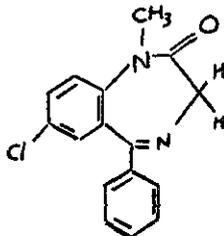


Figura C. Segmento vascular con fleboesclerosis. Engrosamiento irregular de la pared media por aumento de fibras colágenas. Su luz se observa ocupada parcialmente por células sanguíneas individualizadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

El diazepam es un derivado de las benzodiazepinas, sintetizado en 1933 e introducido a la práctica clínica por Randall y Cols. Se han sintetizado más de 2000 benzodiazepinas cuya relación entre estructura y actividad ha sido estudiada por Sternbach. El primer fármaco sintetizado de este grupo es el clordiazepóxido y a partir de él se han elaborado múltiples congéneres que han sido útiles clínicamente; Sin embargo el medicamento que ha tenido aceptación universal ha sido el diazepam cuya estructura química es la siguiente:



DIAZEPAM

El diazepam a nivel del sistema nervioso central actúa deprimiendo el sistema límbico induciendo un estado de tranquilidad por acción específica en la amígdala, parte del sistema límbico - que es la zona de relevo para la expresión de la emoción-. El 30 % de los pacientes que reciben diazepam presentan amnesia anterógrada ⁶ .

Los efectos cardiovasculares del diazepam son mínimos.

Se describe en la literatura una frecuencia de 3 a 62.5 % de flebitis en el sitio de aplicación del diazepam ^{1,13,16}. Flebitis que fue valorada desde el punto de vista clínico por dolor en el sitio de la inyección, en ningún estudio - previo se demostró lesión histológica en venas humanas.

En nuestro estudio hay una incidencia de flebitis clínica de 87.5 %, la cual fue corroborada con el estudio histológico, que en el 100 % de los casos hubo proceso inflamatorio y en el 87.5 % existió formación de trombos los cuales pueden ocasionar complicaciones más severas como en el estudio de Hoare y Cols. en el que encontró tromboembolias pulmonares después de sedación con diazepam ¹⁹. La alta incidencia de flebitis secundaria a la administración de diazepam ha sido estudiada por múltiples autores, los cuales han propuesto varios procedimientos para tratar de minimizar estas complicaciones destacando los trabajos de Mattila y Cols. que recomiendan no administrar el medicamento en venas pequeñas, cambiar el vehiculo y utilizar una emulsión grasa en vez de propilenglicol, ya que la emulsión grasa es poco irritante para el endotelio venoso, aunque el - riesgo de producir reacciones anafilácticas reduce su valor clínico ²⁶. E.D. Langdom ha propues- to que se efectue lavado de la vena con solución

salina agregandole una mínima dosis de heparina²³. R.D. Brandstetter recomienda la aplicación de calor local así como el uso de antiinflamatorios por vía sistémica⁴.

El diazepam es insoluble en agua y soluciones acuosas por lo que el fabricante ha incluido en su formula diversos solventes orgánicos tales como propilenglicol, alcohol etílico, benzoato de sodio que no debe ser mezclado o diluido con otros fármacos o soluciones, ni agregado a líquidos intravenosos debido a la fácil precipitación del medicamento. Sin embargo en la práctica clínica la mayoría de las veces el diazepam se administra diluido o mezclado con otras soluciones, esto probablemente condicione mayor incidencia de flebitis ya que una apreciación clínica es que los pacientes que reciben este fármaco con las condiciones señaladas refieren dolor en el sitio de aplicación.

El estudio se efectuó 24 horas después de la administración de diazepam, encontrando cambios histológicos severos y autores como R.L. Knill han demostrado que las alteraciones endoteliales ocurren 24 a 48 horas después de su administración²¹. De acuerdo a lo anterior creemos que las lesiones encontradas a las 24 horas pueden agravarse posteriormente.

Finalmente podemos concluir

Que el diazepam es altamente irritante para el endotelio venoso humano, produciendo inflamación, formación de fibrina y trom -



bos.

En estudios posteriores se buscarán medidas para minimizar o prevenir estas lesiones.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andersen, K.H.: Local irritation after intravenous injection of two diazepam preparations, - diazemuls and stesolid. Vgeskr Laeger. 22:1654 -1655, 1981.
- 2.- Bullimore, D.W.: A comparison of the incidence of injection pain with two different diazepam formulations-valium and diazemuls. Clin Ther . 4:367-368, 1982.
- 3.- Boggia, R.: Thrombophlebitis following intravenous diazepam. Br Dent J. 151:42, 1981.
- 4.- Brandstetter, R.D.: Exacerbation of diazepam - induced phlebitis by oral penicilamine. Br Med j. 283:525, 1981.
- 5.- Burton, G.W.: Cremophor El. A diluent for diazepam. Br Med J. 1:258, 1974.
- 6.- Collins, J.V.: Diacepam intravenoso. En: Anestesiología. 2a. ed. Interamericana, México, - 1981, pp. 374-376.
- 7.- Coover, A.J.: Diazepam given intravenously. Jama. 224:1428, 1973.
- 8.- Dionne, R.A.: Diazepam-induced thrombophlebitis. J Am Dent Assoc. 102:824-826, 1981.
- 9.- Donaldson, D.: Local complications with intravenous diazepam. Can Dent Assoc J. 45:337-341, 1979.

- 10.- Driscoll, E.J.: Thrombophlebitis after intravenous use of anesthesia y sedation: its incidence and natural history. J. Oral Surg. 37 : 809-815, 1979.
- 11.- Drosdal, S.: Diazepam (diazemuls vitrum) and vein damages. Tidsskr Nor Laegeforen. 101:1477-1478, 1981.
- 12.- Dutt, M.K.: Saline flush; A simple method of reducing diazepam-induced thrombophlebitis. J R Soc Med. 75:231-233, 1982.
- 13.- Edelen, W.B.: Dangers of intravenously administered diazepam. Am J Ophtalmol. 91:278-279, 1981.
- 14.- Friedenber^g, W.; Barker, J.: Intravenous diazepam administration. Jama. 224:901, 1973.
- 15.- Goodman, L.; Gilman, A.: Benzodiazepinas. En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5a. ed. Interamericana, México, 1978, pp. 182-183.
- 16.- Graham, W.H.; Pagano, R.R.: Thrombophlebitis-after intravenous diazepam can it be prevented?. Anesth Analg. 56:409-413, 1977.
- 17.- Graham, W.H.: Pain and clinical thrombophlebitis following intravenous diazepam and lorazepam. Anaesthesia. 33:188-191, 1978.
- 18.- Hegarty, J.E.: Sequelae after intravenous injection of three benzodiazepines-diazepam, lorazepam and flunitrazepam. Br Med J. 2: 1384-1385, 1977.

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

- 19.- Hoare, A.M.: Pulmonary embolus after diazepam sedation. *Jama*. 230:210, 1974.
- 20.- Jensen, S.: Venous complications after intravenous administration of diazemuls (diazepam) and dormicum (midazolam). *Br J Anaesth*. 53 : 1083-1085, 1981.
- 21.- Knill, R.L.; Evans, D.: Pathogenesis of gangrene following intra-arterial injection of drugs; A new hypothesis. *Can Anaesth Soc*. 22: 637-645, 1975.
- 22.- Korttila, K.: Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentona and etomidato. *Acta Anaesthe siol Scand*. 24;227-230, 1980.
- 23.- Langdom, E.D.: Thrombophlebitis with diazepam used intravenously. *Jama*. 223:184-185, 1973.
- 24.- Madsen, P.E.: Thrombophlebitis after intravenous injection of diazepam. Prevention with dilution of flushing with isotonic saline evaluated in a randomized clinical trial. *Ugeskr Laeger*. 142;643-644, 1980.
- 25.- Mattila, M.A.: Prevention of diazepam-induced thrombophlebitis with cremophor as a solvent. *Br J Anaesth*. 51:891-894, 1979.
- 26.- Mattila, M.A.: Reduction of venous sequelae of intravenous diazepam with a fat emulsion - as a solvent. *Br J Anaesth*. 53:1265-1268, 1981.



- 27.- Mikkelsen, H.: Local reactions after intravenous injections of diazepam, flunitrazepam and isotonic saline. Br J Anaesth. 52:817-819 1980.
- 28.- Mitchell, P.F.: Diazepam associated thrombophlebitis: a review and discussion of possible prevention. J Am Dent Assoc. 101: 492- 495 , 1980.
- 29.- Padfield, A.: Thrombosis following diazepam Br J Anaesth. 46:413, 1974.
- 30.- Schov, O.A.: Local reactions to intravenous - diazepam in three different formulations. Br J Anaesth. 52:609-611, 1980.
- 31.- Siebke, H.: Reactions to intravenous injections of diazepam. Br J Anaesth. 48:1187-1189 1976.
- 32.- Snow, C.J.: Medicación preanestésica. En: Manual de anestesia. 4a. ed. Salvat, España, - 1981, pp. 16-17.
- 33.- Snow, C.J.: Bloqueo nervioso regional. En: Manual de Anestesia. 4z. ed. Salvat, España, - 1981, pp. 183-184.
- 34.- Snow, C.J.: Anestesia dental. En: Manual de - Anestesia. 4a. ed. Salvat, España, 1981, pp. 420-421.
- 35.- Sykes, P.: Thrombophlebitis following intravenous diazepam. Br Dent J. 151:214, 1981.
- 36.- Tickin, H.E.: Further experiences with diazepam for pre-endoscopic medication. Gastrointestinal Endoscopic. 15:91-92,1968.