



154  
21.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

---

---

INTERACCIONES DEL DIAZEPAM  
EN ODONTOLOGIA

T E S I S

Que para obtener el título de  
Cirujana Dentista  
presentan:

LORENA DEL CARMEN LUNA BAZAN  
YALINET HERNANDEZ ZUÑIGA

Asesor:

C.D. JOSE TRINIDAD JIMENEZ VAZQUEZ



Ciudad Universitaria, 1997.

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 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.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

*Gracias por darme la mamá más buena, tierna, maravillosa y sobre todo muy comprensiva.  
Gracias por darme la dicha y felicidad de ser madre, mandándome al bebé más querido y deseado por mí.  
Gracias por permitirme terminar con mis estudios, concluyendo con mi carrera y finalizando con el título.*

### **A MI MAMÁ Y ABUELITA**

*Mamá gracias por haberme dado la vida, por preocuparte sacrificando muchas cosas para que no me hiciera falta nada. Gracias por la educación y la formación que me brindaste; lo cual me permitió realizarme como mujer y estudiante. Y que gracias a tu apoyo, tu motivación y entusiasmo ahora soy una profesionalista.*

*Pero en particular mil gracias por estar siempre a mi lado tanto en los momentos buenos, pero sobre todo en los momentos más difíciles; apoyándome como madre y comprendiéndome como mujer. Aceptando, queriendo y cuidando como hasta ahora lo has hecho a mi pequeño Christopher.*

*A ti abuelita te doy las gracias por haberte hecho cargo de mí, en ausencia de mi mamá, cuidándome, queriéndome mucho, educándome y por apoyarme en mis estudios.*

*Gracias por cuidar de mi hijo y por quererlo tanto.*

*Las quiero mucho.*

**A DON MARIO**

*Quien dejó de existir y ya no está a mi lado, pero que siempre lo recuerdo y lo llevaré en mi corazón.*

*A ti abuelito, gracias por el apoyo que siempre tuve de tí, por haberme querido, por cuidarme y por preocuparte por que estudiara y tuviera una preparación; desde donde quiera que estés se que te sentirás orgulloso de que, lo que tu deseabas se realizó.*

**ERICK Y LAURA**

*Gracias por el apoyo que siempre me han demostrado, por aconsejarme y por tratar de que siempre obtenga lo mejor y sobre todo por querer y proteger a Christopher.*

**ERICK Y ESTEPHANIA**

*Gracias por su ternura y cariño que siempre me han dado. Gracias por aceptar y querer a Christopher como un hermano.*

## **A MI HIJO**

*Has sido, eres y serás toda mi vida la motivación, las ganas y el deseo para seguir adelante y juntos triunfar. Desde que supe que te llevaba en mi vientre no sabes la alegría tan grande que sentí, a partir de ese momento mi vida se transformó por completo. Sabía que empezaba una responsabilidad muy grande y que iba a ser necesario defenderte contra viento y marea.*

*El sentir dentro de mí tus movimientos, tus pataditas era maravilloso, el ver como te ibas desarrollando y mi vientre creciendo fue algo fantástico; cuando llegó el día que por fin te conocería, no sabes cuanto miedo me dio pero a la vez estaba ansiosa y deseosa por conocerte, cuando te vi sentí algo tan grande y profundo que quizá nunca podré explicar.*

*Gracias hijo, por que tú me inyectas felicidad y muchas ganas de seguir viviendo. Espero ser una buena madre, la cual sepa cuidar, educar y sobre todo guiarte por el camino correcto; deseando con todo mi corazón que algún día tú te sientas orgulloso de mí.*

*Te amo.*

## **ET MOA**

*Gracias por la confianza que en algún tiempo depositaste en mí, comprendiéndome, motivándome, alentándome e impulsándome para que obtuviera mi título.*

*Tu sabes que eres algo tan grande e importante en mi vida que todo eso forma parte de la ganas de seguir preparándome y superándome para que te sientas orgulloso de mí.*

*No se que nos vaya a deparar el destino, pero lo que sí sé es que siempre estaré agradecida con Dios por haber hecho que te conociera y por haber permitido que formaras parte de mi mundo el cual al lado tuyo y de Christopher está lleno de amor.*

*Et moa.*

**A MI FAMILIA**

*A mis tíos, gracias por cuidarme y apoyarme durante todos mis estudios, aconsejándome siempre por el buen camino. En especial a tí tía por proteger y querer a Christopher.*

*A mis primos en general gracias porque en todo momento siempre he contado con ellos.*

**A MI AMIGA YALINET**

*Gracias por la amistad que durante todo este tiempo me has brindado, por ser una amiga en toda la extensión de la palabra y por estar en todo momento a mi lado, escuchándome y aconsejándome.*

**A DIOS**

*A ti por estar siempre a mi lado, por tu paciencia, por guiarme en mi camino y darme aliento para poder llegar a esta meta que humildemente te ofrezco y te pido me ayudes a cuidarla.*

**A MIS PADRES**

*A ustedes por estar siempre pendientes de mí dándome lo mejor de ustedes junto con sus desvelos y preocupaciones que les provocaba yo para la realización de este sueño.*

**A MI HERMANO**

*Te agradezco el cariño, apoyo y comprensión que me diste a lo largo de mis estudios.*

**A MI AMIGA LORENA**

*Gracias por el cariño y apoyo incondicional que siempre me has brindado, tanto en los momentos bonitos, como en los difíciles para alcanzar esta meta.*

***A MIS AMIGOS***

***HORTENSIA, RAMÓN Y FRANCISCO***

***Por haberme brindado su apoyo y confianza para este logro.***

***A LA UNIVERSIDAD***

***Que con su sabiduría y paciencia formó en mí lo que soy  
ahora.***

***AL DOCTOR JOSÉ Y VÍCTOR***

***Gracias por su apoyo y paciencia para la elaboración de esta  
tesina.***



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>CAPITULO 1      GENERALIDADES DEL DIAZEPAM</b>	
1.1      Historia .....	5
1.2      Fórmula Química .....	6
1.3      Indicaciones Terapéuticas .....	7
1.4      Farmacocinética .....	8
1.4.1      Absorción y Distribución .....	8
1.4.2      Metabolismo y Biotransformación .....	8
1.4.3      Excreción .....	9
1.5.      Principales elementos del SNC que intervienen en el mecanismo de acción .....	10
1.5.1.      Ácido gama-aminobutírico .....	10
1.5.1.1.      Distribución del GABA .....	11
1.5.2      Receptor GABA .....	11
1.6.      Farmacodinamia .....	12
1.6.1.      Mecanismo de acción del diazepam .....	12
1.7.      Efectos farmacológicos .....	13
1.8.      Efectos colaterales .....	14
1.9.      Efectos adversos .....	15
1.10.      Precauciones y contraindicaciones .....	15
1.11.      Dosis .....	16
1.12.      Sobredosificación .....	17

<b>CAPITULO 2</b>	<b>INTERACCIONES DEL DIAZEPAM</b>	<b>18</b>
2.1	Definición de interacción .....	18
2.2	Clasificación de las interacciones del diazepam .....	18
2.2.1.	Interacción farmacocinética .....	19
2.2.2	Interacción farmacodinámica .....	19
2.3.	Efectos de la combinación de diazepam con otros depresores .....	20
2.3.1	Interacciones con barbitúricos .....	21
2.3.2	Interacciones con analgésicos potentes .....	21
2.3.2.1	Con Metadona .....	21
2.3.2.2	Con Meperidina .....	22
2.3.3	interacción con etanol .....	23
2.3.4	Interacción con drogas antiepilépticas .....	25
2.3.4.1	Diazepam y difenilhidantoína .....	26
2.3.4.2	Diazepam y fenitoína .....	26
2.4.	Interacción del diazepam con otros fármacos .....	27
2.4.1.	Diazepam y cimetidina .....	27
2.4.2.	Diazepam y omeprazole .....	28
2.4.3.	Diazepam y cafeína .....	29
2.4.4.	Diazepam y bloqueadores-beta .....	30
2.4.5.	Diazepam y flumazenil .....	35

**CAPITULO 3..... Utilización de la buspirona en la  
suspensión del diazepam en pacientes con  
medicación crónica de benzodiazepinas .....40**  
**Conclusiones..... 43**  
**Bibliografía .....44**

## **INTRODUCCION**

Conforme se han logrado avances en el descubrimiento de nuevos medicamentos, en incrementar la información de los ya conocidos y en exponer las malas experiencias que pueden ocasionar el mal uso de estos; el odontólogo se ve definitivamente obligado a prepararse a conciencia para hacer un buen uso de todos los medicamentos que prescriba al paciente, así como para conocer los que de por sí el paciente puede estar tomando como tratamientos en enfermedades sistémicas y cómo pueden repercutir en el tratamiento dental.

Hay una gran cantidad de medicamentos que al interaccionar con los utilizados con el tratamiento dental pueden poner en peligro la vida del paciente, de ahí la importancia de hacer conciencia reconociendo la necesidad que tenemos de estar preparándonos e informándonos farmacológicamente para medicar de una manera correcta.

En esta tesina nos dedicaremos a buscar y presentar medicamentos que han provocado interacciones con la administración del diazepam, pretendiendo sobretudo la información de los más relacionados a la odontología, así como el grado de la gravedad en cada caso; buscando la prevención de estas situaciones y el tratamiento en un momento dado.

## Capítulo 1

# GENERALIDADES DEL DIAZEPAM

## 1.1 HISTORIA

Los sedantes e hipnóticos tienen su origen en las pociones que se utilizaban para inducir el sueño; que estaban compuestas por laudano, bebidas alcohólicas o por varias hierbas. Conforme fue avanzando la medicina se fueron introduciendo distintos hipnosedantes.

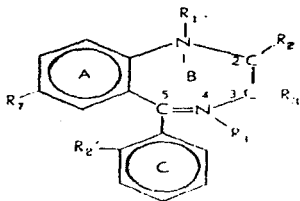
Alrededor de los 40 con la búsqueda de agentes con efectos más selectivos sobre las funciones del sistema nervioso central surgieron anticonvulsivantes relativamente no sedantes. Entre estos tenemos a la clorpromacina y al meprobamato que vinieron un poco después, al principio de los 50.

Sus efectos tranquilizantes en los animales y el desarrollo de métodos sofisticados para evaluar los efectos de los fármacos sobre el comportamiento, permitirán en 1957 la síntesis del clordiazepóxido, utilizándolo clínicamente en 1961.

El clordiazepóxido dio la pauta para la síntesis de las benzodiazepinas que a dado lugar a 3000 de ellas de las cuales 120 han sido probadas sus actividades biológicas, siendo 35 las que actualmente se utilizan en la clínica. Las benzodiazepinas han desplazado a los barbitúricos como agentes sedantes-hipnóticos por su su baja capacidad para producir depresión fatal del sistema nervioso central en comparación con los segundos.

## 1.2 QUÍMICA

Como todas las benzodiazepinas, el diazepam posee un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y un anillo heptagonal que contiene dos átomos de nitrógeno y como todos los derivados sintéticos, posee un grupo fenilo en la posición 5 y un cloro en la posición 7; tiene un grupo metilo en 1 y un carbonilo en 2.



### **1.3 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

El diazepam es un sicofármaco que de acuerdo a sus efectos inhibitorios en la actividad del sistema nervioso central, se clasifica como un calmante. Los calmantes pueden actuar de manera general, relativamente inespecífica o muy selectiva, con los que sus efectos son diversos; los de acción menos selectiva encierran a los hipnosedantes, mientras que los de acción selectiva comprenden a los neurolépticos o antipsicóticos y tranquilizantes.

El diazepam posee efectos tanto hipnosedantes como tranquilizantes, es un ansiolítico, miorelajante, anticonvulsivante e inductor del sueño. Tiene uso psiquiátrico y en medicina interna.

En psiquiatría, está indicado en los estados de excitación acompañados de ansiedad, tensión y pánico como en los casos de delirium tremens; en la irritabilidad moderada o intensa con o sin rasgos hipocondríacos y depresivos; en los trastornos del sueño acompañados de insomnio ansiedad o pesadillas. También puede aplicarse en el estatus epilépticos y otros estados convulsivos.

En medicina interna, se usa en los trastornos emocionales que acompañan a las enfermedades orgánicas como, la úlcera gastrointestinal, hipertensión arterial, dermatosis pruriginosa o enfermedades funcionales del sistema digestivo, cardiovascular y genital. En obstetricia se utiliza para facilitar el trabajo de parto.

Como miorelajante, tiene efectos tanto en los estados espásmicos de origen nervioso, como en las contracturas musculares dolorosas periféricas.

Se aplica en el reumatismo y tétanos; en anestesiología para premedicar e inducir la anestesia.

En odontología, hay quienes consideran que su única utilidad está dada por su utilización de emergencia ante un paciente con crisis convulsivas recurrentes, con peligro de asfixia; sin embargo también tiene otros usos como en la prevención del estrés, premedicando a los pacientes ansiosos o hiperexcitados, que van a ser intervenidos quirúrgicamente como en cirugías de dientes retenidos, toma de biopsias eliminación de quistes tumores etc.

Es administrado intravenosamente como una alternativa de los barbitúricos en la inducción anestésica.

## **1.4 FARMACOCINÉTICA**

### **1.4.1 ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN**

Se absorbe rápidamente por el tubo digestivo llegando a una concentración plasmática máxima de 30 a 90 minutos después de la toma oral. La distribución a todos los tejidos también es rápida. sus metabolitos se unen al plasma en un 98% y en el caso de la absorción por vía intramuscular, por el contrario es lenta e irregular.

### **1.4.2 METABOLISMO Y BIOTRANSFORMACIÓN**

La biotransformación del diazepam es lenta aproximadamente de 1 a 2 días. Durante la metabolización llevada a cabo en el hígado.



esta droga sufre dos procesos, uno de oxidación o hidroxilación y otro de dimetilación.

Por medio de la oxidación se transformará en nordiazepam sustancia farmacológicamente activa, posteriormente se convertirá en hidroxidiazepam y finalmente en oxazepam, este último es el principal metabolito y tiene una vida media de 3 a 21 horas.

En la dimetilación del diazepam, se forma el metabolito de desmetildiazepam cuya biotransformación ocurre con lentitud en un periodo de algunos días. Debido a esto último, se debe que el metabolismo del diazepam sea lento y se acumulen metabolitos activos, produciendo efectos residuales que duran varios días.

El diazepam se concentra en la bilis, liberándose hacia el tubo digestivo, en consecuencia se absorbe nuevamente pudiendo resurgir efectos en 6 a 12 horas.

#### **1.4.3 EXCRECIÓN**

El tiempo en la concentración plasmática del diazepam tiene dos fases: una de distribución lenta con una vida media de eliminación de 3 horas, seguida por una fase terminal de eliminación prolongada, que mantiene con vida al fármaco de 20 a 50 horas. Finalmente el metabolito oxazepam es excretado en la orina como glucorónido.

La mayor parte del diazepam, un 70% aproximadamente es eliminado por la orina.

## **1.5 ELEMENTOS PRINCIPALES DEL SNC QUE INTERVIENEN EN EL MECANISMO DE ACCIÓN.**

El mecanismo de acción del diazepam, al igual que el de las demás benzodiazepinas se lleva a cabo por la interacción entre este fármaco y los dos elementos siguientes: el ácido gama-aminobutírico (GABA) y el receptor gaba, localizados en el sistema nervioso central, iniciaremos dando una breve descripción de ambos elementos.

### **1.5.1. Ácido gama aminobutírico**

A través del tiempo, algunos aminoácidos en el hombre se han reconocido como importantes neurotransmisores del sistema nervioso central. En base a los estudios neurofisiológicos los aminoácidos se han dividido en excitatorios e inhibitorios. Los primeros se encargan de despolarizar las neuronas, mientras que los inhibitorios de hiperpolarizarlas. Dentro de estos últimos se encuentra el GABA.

Cuantitativamente los aminoácidos neurotransmisores son los más importantes en el sistema nervioso central como conductores de la señal nerviosa.

A pesar de haber sido sintetizado desde 1883, no fue sino hasta 1950 que el GABA fue identificado como un constituyente del sistema nervioso central. Un poco más tarde, se conocieron sus características y efectos fisiológicos importantes para el funcionamiento del sistema nervioso central y aun siguen en estudios.

### **1.5.1.1 Distribución del GABA**

Se encuentra en grandes concentraciones en el cerebro y médula espinal y sólo en trazas en el tejido nervioso periférico, nervio ciático, nervio esplénico, ganglios simpáticos o cualquier otro tejido periférico como hígado, vaso o corazón.

Dentro del sistema nervioso central, tiene una distribución diferente y su concentración es de micromoles por gramos. El cerebro tiene grandes cantidades de ácido glutámico (8 a 13 micromoles por gramo), que es el precursor mas importante del GABA.

En el cerebro encontramos al GABA en la sustancia nigra 5.31 micromoles por gramo, en los globos pálidos 5.69 micromoles por gramo; en el núcleo caudado 3.03 micromoles por gramo; en el tálamo medio 2.52 micromoles por gramo; en la corteza occipital 2.32 micromoles por gramo; en la corteza frontal 2.09 micromoles por gramo y en la corteza cerebelosa 2.33 micromoles por gramo.

### **1.5.2. Receptor GABA.**

En cuanto este elemento, diremos que es un sitio que se encuentra en las membranas postsinápticas, que reconoce al GABA y al acoplarse con este cambia la permeabilidad de la membrana a los iones orgánicos, principalmente a los cloruros, lo que hiperpolariza a la neurona receptora.

## **1.6 FARMACODINAMIA**

### **1.6.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL DIAZEPAM**

Fisiológicamente, el ácido gama-aminobutírico se fija a los receptores GABA de las membranas postsinápticas ( en las sinapsis GABA-érgicas ) de las neuronas, lo que aumenta la permeabilidad de dichas membranas al cloruro, por lo que el flujo de iones cloruro hacia el interior de estas, es mayor y las hiperpolariza.

La actividad de la neurona se inhibe, por que dicha hiperpolarización disminuye su capacidad de estimulación o conducción nerviosa. esto puede aplicarse así, cuando una célula se encuentra hiperpolarizada, es imposible generar un potencial de acción que la despolarice por medio de un estímulo.

El diazepam va a actuar uniéndose a las moléculas de ácido gama-aminobutírico, potenciando la acción de este último, lo que ocasiona todavía una mayor apertura de los canales clóricos, con una penetración de mayor cantidad de iones cloruro que aumentan aun mas la hiperpolarización anteriormente explicada. esta hiperpolarizacion impide la estimulación relativa del sistema límbico y de la formación reticular, cuyas actividades veremos adelante.

Las benzodiazepinas se unen con su propio receptor en la misma neurona formando un complejo con GABA, la actividad del receptor de la benzodiazepina, estimula el flujo de iones cloruro potenciando en consecuencia la inhibición; también hay un aumento en la liberación del transmisor GABA, pero al parecer es menos considerable.

## **1.7 EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

Como ya se menciono con anterioridad, el diazepam es un hipnosedante y tranquilizante, que de acuerdo a la dosis y a los efectos que se deseen obtener tendremos los siguientes estados del paciente: 1<sup>o</sup>. ansiedad, 2o. hipnosis, 3o. inducción de la anestesia general y si se usaran dosis tóxicas es decir, si elevamos un potencial o potencializamos las dosis con otros depresores del SNC, se llegaría a un 4o. coma y un 5o. muerte.

La reducción de la ansiedad es de los primeros efectos que se pueden obtener con el uso del diazepam, en dosis que pueden causar menor efectos colaterales en comparación con los barbitúricos, como son la somnolencia y ataxia, en algunos casos pueden aumentar los comportamientos hostiles y agresivos, después del efecto del fármaco debido a la supresión de una ansiedad previa a una hostilidad latente.

El efecto supresor y sedativo del diazepam, así como el de las demás benzodiazepinas puede atribuirse a la potenciación de las vías GABA-érgicas, que sirven para regular la acción de las neuronas que contienen varias monoaminas; las cuales regulan el estado de alerta e interviene como mediadores importantes de los efectos inhibitorios, del miedo y del castigo.

El diazepam suprime la distribución de la actividad que se origina tanto en el sistema límbico, como en la formación reticular. hay que recordar que el sistema límbico es la parte vieja del cerebro que comprende las emociones, la formación reticular es el area relacionada con el despertar y la excitación.

La supresión del sistema límbico es sensible a las benzodiazepinas con dosis bajas, mientras que la supresión de la formación reticular ocurre con dosis muy altas y se asemeja a síntomas de ataxia y somnolencia del

SNC. si se hace una comparación en cuanto a sus ventajas, tenemos por ejemplo, que los barbitúricos afectan ambas partes, en dosis parecidas y que son altas.

Otros efectos de este fármaco son, la facilitación de la acción de las neuronas que inhiben el músculo esquelético tanto a nivel del tallo cerebral como de medula espinal, deprime directamente los nervios motores y la función muscular a lo que se le atribuye su acción hipotónica o de diseminación convulsiva.

El diazepam reduce la secreción gástrica durante la noche en el ser humano.

## **1.8 EFECTOS COLATERALES**

A pesar del amplio margen de seguridad del diazepam, su administración puede causar los siguientes efectos: somnolencia, fatiga, resequedad de boca, debilidad muscular y reacciones alérgicas.

Con menor frecuencia amnesia anterógrada, confusión, constipación respiratoria y digestiva, depresión del SNC, aumento o disminución de la libido, náuseas, temor, incontinencia, retención urinaria, vértigo y visión borrosa, muy raramente, elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina, así como, reacciones paroxísticas: como son la excitación aguda, ansiedad, trastornos del sueño y alucinaciones.

La vía IM o IV causa dolor localizado e inducido por el vehículo propilenglicol o por partículas precipitadas en la solución utilizada que causa esfacelación de los tejidos. En ocasiones hay flebitis después de la inyección intravenosa debido a lo irritante del diazepam. puede haber hipotensión postural después de la sedación intravenosa.

Las dosis preanestésicas de diazepam disminuyen ligeramente la ventilación alveolar y causa acidosis respiratoria, se cree que es por una disminución del impulso hipóxico, la velocidad del flujo respiratorio se deprime solo en situaciones hipóxicas.

## **1.9 EFECTOS ADVERSOS**

Dependencia física y tolerancia sólo si se administran grandes dosis por demasiado tiempo.

Debido a su prolongada vida, su metabolitos pueden retardar síntomas de abstinencia. malformaciones congénitas y abortos en las personas embarazadas, por lo que su administración queda bajo control médico.

## **1.10 PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**

Advertir a los pacientes de no hacer actividades peligrosas, tanto al principio del tratamiento como días después de haberlo suspendido, por la reaparición de efectos residuales debido a esto, no ingerir alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, hasta ser eliminado completamente del organismo el diazepam.

Disminuir la dosis en personas de edad avanzada, por que en ellos la biotransformación se lleva acabo con mayor lentitud y los tejidos son más sensibles a esta droga.

No administrar en casos de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, de miastenia grave, de hipercapnia crónica severa, alteraciones cerebrales crónicas, insuficiencia cardiaca o respiratoria, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica o insuficiencia pulmonar; en estas tres últimas, disminuye la ventilación alveolar y la  $P_{O_2}$ , aumenta la  $P_{CO_2}$  y puede causar narcosis por  $CO_2$ .

Administrar lentamente la inyección por VI, para evitar una dosis excesiva durante el periodo de inicio de acción.

### **1.11 DOSIS**

La dosis debe individualizarse de acuerdo a los efectos clínicos que se requieran:

Vía oral:

En un adulto la dosis usual es de 5 a 20 mg por día y dependiendo del estado del paciente que se requiera, será de 25 a 40 mg/día dividida en tres dosis.

Para disminuir los estados de excitación, ansiedad, pánico, delirium tremens, se puede utilizar IV, al inicio una dosis de 0.1 a 2 mg/kg., pudiendo repetirse a las 8 horas hasta que los síntomas cedan; después se cambiará a la vía oral.

En caso de status epiléptico, se aplicara IV de 0.15 a 0.25 mg/kg. y se repetirá la dosis si es necesario, después de 10 a 15 minutos. Dosis máxima 3 mg/kg. en 24 horas.

Su uso en anestesiología:

Premedicación : de 10 a 20 mg intramuscular, una hora antes de la inducción de la anestesia. En niños es de 0.1 a 0.2 mg/kg.

En la inducción de la anestesia se usara de 0.2 a 0.5 mg/kg. IV.



En la sedación basal antes de procedimientos, exámenes e intervenciones, de 10 a 30 mg IV. En niños de 0.1 a 0.2 mg/kg.

### **1.12 SOBREDOSIFICACIÓN**

Se intensificarán los efectos terapéuticos; habrá fatiga, ataxia, amnesia anterógrada. depresión respiratoria.

En tales casos se recurrirá a medidas generales de apoyo como ventilación adecuada, lavado gástrico; también se podrá aplicar el antagonista flumazenil.

En el aparato cardiovascular con dosis anestésicas (tóxicas) de diazepam, se deprime la presión arterial y se acelera la frecuencia cardíaca, por una disminución del trabajo ventricular izquierdo y del volumen minuto cardíaco.

## **CAPITULO 2**

### **INTERACCIONES DEL DIAZEPAM**

En estos tiempos tenemos que aproximadamente 1 de cada 10 adultos toma un tranquilizante, por lo que necesitamos estar conscientes de la posibilidad de que algún otro fármaco co-administrado interactúe con el diazepam; ya que como veremos mas adelante hay fármacos con los cuales este no se debe co-administrar.

#### **2.1 DEFINICIÓN DE INTERACCIÓN**

Una interacción es el efecto inesperado por la administración simultánea de dos o mas medicamentos, por la mutua acción o interacción de éstos.

#### **2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES DEL DIAZEPAM**

Las interacciones de las benzodiazepinas, como el diazepam puede ser de dos maneras. La primera es en la que las benzodiazepinas alteran el efecto de otros fármacos por una interacción farmacocinética o farmacodinámica. La segunda es que otros fármacos alteren la farmacología de las benzodiazepinas, ya sea por una interacción farmacocinética o farmacodinámica.

### **2.2.1 Interacción farmacocinética**

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas que se llevan a cabo fuera del receptor por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o excreción, que influirán sobre la concentración de la droga.

### **2.2.2 Interacción farmacodinámica**

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas que alteran la respuesta del fármaco, debido a cambios en el tejido, en la sensibilidad del receptor o en el medio celular, aumentando o contrarrestando los efectos de uno.

El sinergismo es un tipo de interacción farmacodinámica dentro de la cual el diazepam presenta las de mayor importancia, en donde dos o más fármacos administrados producirán el mismo efecto, solo que incrementándolo, esto puede ser por dos mecanismos uno por suma en donde las drogas utilizadas actuarán en un mismo receptor y otro por adición en el cual las drogas actúan en distintos receptores.

La potencialización es otro mecanismo de interacción farmacodinámica por medio del cual la acción combinada de dos o más medicamentos será de mayor eficacia que la suma de los efectos de cada uno de ellos por separado. El efecto producido por la combinación de diazepam con otros fármacos depresores del SNC se potencializa.

### **2.3 EFECTOS DE LA COMBINACIÓN DEL DIAZEPAM CON OTROS DEPRESORES DEL SNC**

La combinación del diazepam con otros fármacos depresores del SNC en algunos tratamientos nos ayudan a conseguir ciertos efectos deseados, solo si hubiera una incorrecta dosis entonces si se podría esperar efectos indeseados, así tenemos que el aumento de la dosis en ambos o en uno de los medicamentos influirá para conseguir los siguientes efectos.

Una depresión suave de los centros superiores con atenuación de la hiperexcitabilidad: que recibe el nombre de sedación. que se manifiesta por disminución de la actividad espontánea y una mayor indiferencia frente a los estímulos externos.

Una dosis mayor produce hipnosis, es decir, induce el sueño normal.

Una acción más enérgica puede llevar a la anestesia general caracterizada por una pérdida de la conciencia, de la sensibilidad y la actividad motora voluntaria con disminución de la actividad refleja.

Aumentando aun más las concentraciones, se presentará una intensa depresión del SNC o estado de coma, con una gran depresión del centro respiratorio que puede llevar al paciente a la apnéa.

Otras alteraciones que se tienden a presentar son:

Insuficiencia circulatoria (hipotensión arterial, palidez) que en los casos más graves conduce al paro cardíaco.

Alteraciones de tipo respiratorio de aparición rápida aumento de la frecuencia y profundidad respiratoria, cianosis, dificultad para la entrada de aire llegando al paro respiratorio.

Las interacciones del diazepam a las que mayor importancia se les ha dado son aquellas que se llevan a cabo con fármacos depresores del SNC,

por potencializar los efectos inhibitorios del GABA en SNC con sus debidas consecuencias. Los fármacos dichos, pueden ser barbitúricos, analgésicos potentes, etanol, etc. iniciaremos por las interacciones de esta clase continuando con las provocadas por otros tipos de medicamentos no depresores del SNC.

### **2.3.1 INTERACCIONES CON BARBITÚRICOS**

Los barbitúricos derivados del ácido barbitúrico o malonilurea, tienen propiedades sedantes, hipnóticas, anestésicas y anticonvulsivantes. de acuerdo a la duración de su acción e indicaciones se les clasifica en : a) barbitúricos de acción prolongada empleados como sedantes y anticonvulsivantes (fenobarbital), b) barbitúricos de acción corta o intermedia empleados como hipnóticos (amobarbital, pentobarbital y secobarbital), y c) barbitúricos de acción ultracorta usados como anestésicos generales por vía intravenosa (tiopental y hexobarbital).

Interacción.- cuando se toma diazepam junto con un barbitúrico, el primero tiende a aumentar los efectos sedantes de los barbitúricos, por lo que se sugiere disminuir la dosis de diazepam en un 50%. la co-administración IM o IV de diazepam con barbitúricos por estas mismas vías, puede causar depresión respiratoria o hipotensión.

### **2.3.2 INTERACCIONES CON ANALGÉSICOS POTENTES**

#### **2.3.2.1 Con metadona**

La metadona es una sustancia sintética de efectos análogos a los de la morfina, a la que se puede sustituir, sus propiedades más importantes.

son su actividad eficaz analgésica, su acción extensa para suprimir los síntomas en el síndrome de abstinencia de los opioides y el tratamiento de los adictos a la heroína.

PRESTON Y COL., 1986. Los resultados de un estudio previo indicaron que los efectos opioides de la metadona fueron aumentados por la administración concurrente de diazepam en sujetos mantenidos con metadona. Para determinar si la interacción farmacocinética podría explicar ésta interacción de metadona-diazepam, fueron determinados los niveles plasmáticos de metadona, diazepam y metabolitos de diazepam en muestras sanguíneas colectadas durante el estudio. A 5 pacientes masculinos adultos en mantenimiento de metadona (50-60 mil/día) se les administraron dosis únicas de placebo, diazepam (20-40 mg), metadona (100%, 150% y 200% de dosis de mantenimiento), y 4 combinaciones de dosis de diazepam-metadona (20 y 40 mg de diazepam en combinación con 100% y 150% de la dosis de mantenimiento). los resultados mostraron que la administración concurrente de metadona y diazepam no cambiaron significativamente el curso de tiempo o las áreas bajo la curva de tiempo-concentración plasmática de metadona, diazepam o N-desmetil-diazepam comparado a los niveles después de la administración de una u otra droga solas. Así, el análisis del nivel de droga en plasma no indica una interacción farmacocinética entre el diazepam y metadona.

### **2.3.2.2 Con meperidina**

El empleo con meperidina, sugiere disminuir la dosis del diazepam en un 50%, ya que la depresión sobre SNC tiende a aumentar.

### **2.3.3 INTERACCIÓN CON ETANOL**

El etanol es un depresor continuo del SNC. La depresión por este es directamente proporcional a la cantidad consumida y concentrada en sangre, al principio hay una aparente estimulación producida por la depresión de las vías inhibitorias del cerebro, seguida de la liberación de la actividad cortical (conducta locuaz, extrovertida, etc.). Conforme va aumentando la concentración y consumo de etanol, se pasa a un etapa de depresión que puede ir aumentando hasta la muerte.

El uso terapéutico del etanol es limitado, dentro de los usos aceptados están los siguientes: se utiliza en fricciones para evitar úlceras por estar en posición de decúbito los pacientes encamados, en concentraciones elevadas como desinfectante de la piel. Es un excelente vehículo para suprimir sustancias tóxicas del envenenamiento por zumaque. La inyección del alcohol deshidratado muy cerca de nervios o ganglios puede aliviar el dolor en procesos como la neuralgia del trigémino o de los carcinomas inoperables, alcanzando directamente el nervio sensitivo.

En concentración baja, disminuye la anorexia sobre todo en pacientes con edad avanzada. La inhalación del vapor de etanol se usa para lograr el colapso de la espuma que obstruye la vía traqueobronquial en el edema pulmonar agudo secundario o insuficiencia cardiaca pulmonar.

A pesar del uso limitado del etanol en medicina, es una sustancia que como bebida alcohólica a sido utilizada a todo lo largo de la historia y su abuso ha creado un gran problema social, además su uso puede interactuar con una gran variedad de efectos terapéuticos, muchas veces con resultados graves; tal es el caso con el diazepam, ya que si los usamos juntos por alguna causa tendremos como consecuencia un efecto aditivo en la

depresión del SNC, como es la relajación exagerada del músculo esquelético que en parte trae como consecuencia paro respiratorio. El diazepam tiene una disminución en su efecto anticonvulsivante cuando la ingesta de etanol de paciente es crónica; por el contrario dicho efecto aumentará en los casos de intoxicación aguda.

Hay investigaciones en las que se han reportado degradación del desempeño inducida por diazepam y etanol, KRULL COL. 1993. Sin embargo para comprender los mecanismos de deterioro sobre esta tarea se debe comprender primero el efecto que tiene esta sustancia sobre la simple reacción a un estímulo. Por ejemplo, la influencia del alcohol o del diazepam sobre la conducta para manejar un vehículo se puede manifestar como reacciones alteradas simples a las señales de tráfico, así como también respuestas motoras incoordinadas.

Los tratamientos del alcohol y del diazepam disminuyeron el desempeño en el tiempo-reacción en tareas simples.

En otro estudio realizado se observó el efecto del etanol y el diazepam en la composición del ácido graso de los fosfolípidos del plasma e hígado en la rata, RISTIC y COL. 1995

El principal interés de este estudio fue el determinar, las posibles alteraciones de la composición del ácido graso en los fosfolípidos de dichos tejidos causadas por el consumo crónico del etanol y el tratamiento con diazepam. El consumo crónico del etanol ( 11 g/kg./d) elevó la proporción del plasma saturado y los ácidos grasos mono-saturados y disminuyó los ácidos grasos polisaturados más importantes en los fosfolípidos del plasma e hígado.

Estas alteraciones indicaron que el etanol puede cambiar la composición de los lípidos de la membrana. El tratamiento con diazepam (10



mg/kg./día) elevaron los contenidos del plasma saturado y los ácidos grasos mono-saturados en los fosfolípidos del plasma.

Se dedujo que entre los efectos de la interacción etanol-diazepam están los cambios en los contenidos del ácido graso en los fosfolípidos del plasma e hígado en la rata.

#### **2.3.4 INTERACCIÓN CON DROGAS ANTIEPILEPTICAS**

En un reporte se examinaron las interacciones de las drogas de los agentes de elección para el tratamiento de la epilepsia, GRAVES, 1993. Para un tratamiento efectivo de la epilepsia se debe de alcanzar rápidamente y mantenerse concentraciones de la droga antiepiléptica sérica específica (AED). Las AEDs para un tratamiento agudo se formulan para una absorción rápida, mientras que en la terapia de mantenimiento por lo general se administran oralmente. Las AEDs tienen rangos terapéuticos estrechos. Los agentes de elección para un tratamiento agudo son el diazepam, lorazepam, midazolam, ácido valproico y fenitoína. La fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, el fenobarbital y las benzodiazepinas típicamente se usan en la terapia de mantenimiento. Las características de absorción, distribución y metabolismo o excreción de los AEDs deben tomarse en cuenta para optimizar el régimen terapéutico. La diferente formulación de las AEDs pueden tener diferentes perfiles de absorción. Las interacciones de la drogas co-administradas pueden afectar todos los aspectos de la farmacocinética de las AEDs y deben considerarse cuando se remueven los agentes del régimen, así como cuando estos se agregan. Varios factores pueden amenazar el control del mal y causar una toxicidad no esperada. Tales problemas pueden evitarse o controlarse si el

farmacólogo esta consciente de la farmacocinética y las interacciones potenciales de los AEDs involucradas.

#### **2.3.4.1. Diazepam y Difenhidantoina**

La difenhidantoina es un antiepiléptico, anticonvulsivo y antiaritmico. Es el fármaco con propiedades que lo hacen acercarse al antiepiléptico ideal, ya que a dosis terapéuticas no causa depresión generalizada del SNC, no es un sedante hipnótico, el paciente no pierde la conciencia cuando está bajo el efecto de la dosis anticonvulsiva.

Posee propiedades antiarritmicas. Deprime la despolarización espontánea de los tejidos auricular y ventricular, normalmente no modifica la conducción ventricular pero puede mejorar la conducción auricular.

Cuando se toma diazepam y se agrega difenhidantoina, provoca aumento de la acción de ésta última.

#### **2.3.4.2 Diazepam y fenitoína**

La fenitoína es una anticonvulsivante indicado en el gran mal, epilepsia focal motora o sensorial. Epilepsia psicomotora o de lóbulo temporal.

Las benzodiazepinas pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína y por ende sus efectos tóxicos. Con esta interacción puede aumentar la concentración en plasma de la fenitoína reduciendo su metabolismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de la inhibición de la inactivación de la fenitoína por otros agentes que también son hidroxilados por el sistema de enzimas microsomales. Estudios en el laboratorio han

demostrado que la fenitoina incrementa la unión de las benzodiazepinas a los receptores neuronales y eso se ha correlacionado con su capacidad anticósmica.

## **2.4. INTERACCIONES DEL DIAZEPAM CON OTROS FÁRMACOS**

### **2.4.1. Diazepam y cimetidina**

La cimetidina es un antiulceroso-antagonista del H<sub>2</sub> y tiene aplicación en trastornos gastrointestinales como úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis péptica, hemorragia digestiva alta, úlcera por stress, síndrome Zollinger Ellison.

Es un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, e inhibe la secreción gástrica basal y nocturna por la inhibición competitiva con la histamina a nivel de los receptores H<sub>2</sub> de las células parietales del estómago. Inhibe la secreción gástrica estimulada por alimentos, pentagastrina, cafeína, insulina y el reflejo vagal.

Se puede usar como coadyuvante con la urticaria por su bloqueo de los receptores H<sub>2</sub>, ya que estos son responsables en parte de la respuesta inflamatoria en los vasos cutáneos.

La cimetidina reduce el metabolismo hepático por inhibición de los sistemas enzimáticos hepáticos de citocromo que retarda la eliminación e incrementa los niveles sanguíneos del diazepam entre otros medicamentos.

El estudio ha demostrado que entre la cimetidina y diazepam se lleva a cabo una interacción por sinergismo, Wilimowski y Col.1988. En donde la cimetidina potencializa la acción anti-ansiedad central del diazepam.

El diazepam es una benzodiazepina cuya metabolización se lleva a cabo por oxidación microsomal, en la que interviene la enzima citocromo p-450. La cimetidina es un antihistamínico que puede potencializar el efecto del diazepam porque inhibe los procesos hepáticos enzimáticos de la p-450 utilizados por el diazepam para su eliminación, el diazepam aumenta su concentración en los niveles sanguíneos.

En relación a la interacción de la cimetidina con el diazepam tenemos un nuevo antagonista del receptor H<sub>2</sub> la famotidina, que no afecta la eliminación hepática del diazepam. Klotz y Col 1985 En 8 hombres sanos voluntarios se establecieron las respuestas farmacodinámicas a una sola dosis de diazepam antes y después del tratamiento con el antagonista H<sub>2</sub> famotidina.

Se estudió la farmacocinética del diazepam así como la unión de la famotidina a los microsomas del hígado humano. La cimetidina induce cambios en dicha unión, mientras la famotidina no produce alteración,

La vida media de eliminación y el aclaramiento total plasmático del diazepam no se alteró significativamente por la famotidina, similarmente no hubo aumento en el efecto sedativo.

#### **2.4.2. Diazepam y omeprazole**

El omeprazole está indicado en enfermedades ácido pépticas como úlcera duodenal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo, síndrome Zollinger-Ellison, y en los trastornos gastrointestinales provocados por el reflujo refractario de los tratamientos con fármacos antisecretores (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>) y en pacientes que tengan el riesgo de aspiración del contenido gástrico durante anestesia general.

Los pacientes que están siendo atendidos con omeprazole pueden tener interacción con el diazepam, debido a que el omeprazole puede retrasar la eliminación de los fármacos que son metabolizados por oxidación en el hígado por el citocromo p-450 como el diazepam.

En estudios realizados in-vitro e in-vivo de los efectos del omeprazole en la disposición del diazepam en la rata, Zomorodi y Houston, 1995. Reportaron los siguientes resultados. Se compararon los efectos inhibitorios del omeprazole en el metabolismo del diazepam. Se investigó la 3-hidroxilación y N-desmetilación del diazepam en presencia de un rango de concentración de omeprazole en los microsomas hepáticos y en los hepatocitos (2-500 micromoles). Para lograr un rango de concentración constante en el plasma (10-50 mg/l) y para estudiar la interacción diazepam-omeprazole in-vivo se usó un orden infusión 0 junto con dosis de píldora impregnada de omeprazole.

In-vivo la vía de 3-hidroxilación fue más susceptible a la inhibición que la vía desmetilación. In-vitro, en ambos sistemas el mecanismo de inhibición fue competitivo. Hubo una disminución dependiente de la concentración del omeprazole en el aclaramiento del diazepam in-vivo. No hubo un cambio estadísticamente significativo en el volumen constante de distribución del diazepam en la presencia de omeprazole.

#### **2.4.3. Diazepam y Cafeína**

La cafeína es un estimulante leve del sistema nervioso central. Está indicado en estados de fatiga, depresión leve, astenia. Combinado con analgésicos es útil en el alivio de cefaleas y dolores de mediana intensidad.

El tratamiento de los síntomas producidos por sobredosis como nerviosismo, inquietud, insomnio, convulsiones, náuseas, vómito, etc. Consiste en suprimir el medicamento y empleo de sedantes de las benzodiazepinas.

En un estudio de la interacción de la cafeína con el diazepam se valoró la utilización de la glucosa cerebral local en la rata consciente. Nehlig y Col.1987. En este experimento se estudiaron los efectos en el metabolismo del cerebro para obtener energía con la administración de una dosis sedativa anticonvulsinante del diazepam (2 mg/kg.) y con un tratamiento previo de cafeína y solución salina. Esta benzodiazepina se inyectó a las ratas previamente tratadas por dos semanas tanto por cafeína como por solución salina. Después de la administración del diazepam en las ratas tratadas con solución salina se redujo el promedio de la utilización de la glucosa en el cerebro alrededor de un 21% y los índices de esta misma estuvieron profundamente disminuidos en la corteza frontal auditiva, en el cuerpo mamilar, tálamo lateral. En las ratas tratadas con cafeína, la administración del diazepam ocasionó los mismos efectos en el metabolismo de la glucosa.

Los resultados del presente estudio demostraron que la interacción cafeína-diazepam principalmente disminuye la utilización de la glucosa en estructuras que se cree regulan la ansiedad.

#### **2.4.4. DIAZEPAM Y BLOQUEADORES-BETA**

En un experimento realizado en ratas conscientes condicionadas, se estudiaron los efectos de los bloqueadores-beta y el diazepam sobre la frecuencia cardíaca, Masahiko y Col.1990.

Una carga de stress emocional puede producir una función inestable del sistema nervioso autónomo y conducir a un aumento en la frecuencia cardiaca (FC) en la presión sanguínea, fluctuación en el ECG, para la función cardiovascular en humanos. Estos cambios son producidos por su actividad del nervio simpático. Sin embargo, la actividad del nervio parasimpático también es un factor importante en la disfunción del sistema nervioso autónomo. No se han aclarado los mecanismos que fundamentan la reacción cardiovascular al stress mental en términos de cambios en la actividad simpática y del nervio vago (Freyshuss, 1988).

El diazepam, una droga antiansiedad, se usa ampliamente para disfunción nerviosa autónoma y neurosis. El Carteolol, un beta-bloqueador, se usa para neurosis cardiaca. Pero no son claros los efectos de éstas drogas sobre la FC. Por eso, se condujeron los siguientes experimentos con el fin de establecer un modelo el cual sería usado para analizar la respuesta nerviosa autonómica del sistema cardiovascular hacia el stress dado a un pequeño animal consciente.

Se utilizaron ratas alojadas en jaulas caseras con luz en el día, con alimento y agua disponibles.

Los fármacos que se utilizaron fueron: hidrocloreuro de carteolol, pindolol hidrocloreuro de propranolol, diazepam. El carteolol fue disuelto en solución salina fisiológica en la concentración apropiada.

Los animales fueron enviados para sesión de abstinencia de ir y venir en una caja de acrílico automática de 50 x 25 x 25 cm cuyo piso era una serie de barras de bronce paralelas de 1 mm. La caja de lanzadera estaba dividida en dos compartimentos de tamaño igual por una división con un agujero de 7 cm de ancho por 8 cm de alto através del cual podía pasar una rata. Los movimientos entre los dos comportamientos fueron destacados por un microswitch el cual era operado por el movimiento del

piso de regida pivoteada de la jaula. La caja de lanzadera fue alojada en un cubículo.

Las ratas fueron entrenadas para evitar el shock eléctrico en las patas pasando entre los dos comportamientos de la caja de lanzadera, de acuerdo al siguiente procedimiento, cada rata fue colocada en la caja de lanzadera diariamente y fue expuesta a un zumbador durante 5 seg., y luego se le dio un shock eléctrico en la pata (1 mA) por 5 seg. Un paso através de la caja no tuvo efecto mientras pudo ser evitado el shock durante el zumbador pasando desde un comportamiento hacia el otro. Este procedimiento fue repetido 20 veces al día durante 4 días en total. Después de este procedimiento las ratas que alcanzaron 80% de la respuesta fueron seleccionadas.

Otras ratas que no habían sido condicionadas fueron usadas como controles. se incorporo un pequeño transmisor ECG bajo la piel del tórax. Una vez que habían desaparecido los efectos de la anestesia (60-minutos después de la operación), se les dio a éstos animales una inyección de solución salina, carteolol (1 mg/kg), pindolol (1mg/kg), propranolol (1mg/kg) o diazepam (1mg/kg) en un volumen de 1 ml/kg. El beta-bloqueador fue usado en la dosis clínica recomendada más alta. La dosis de diazepam usada fue casi la más alta que se puede usar en animales sin inducir signos claros de ataxia. 25 minutos después de la inyección de la droga, cada rata fue colocada en la caja de lanzadera y fue expuesta al zumbador. Con respecto a la espera del shock eléctrico como stress, se examinaron los cambios en la frecuencia cardiaca antes y después del zumbador.

En el grupo no-condicionado, la FC no cambió cuando la rata fue colocada en la caja de lanzadera y fue expuesta al zumbador. La FC en la rata no-condicionada fue muy estable todo el tiempo. En ratas



condicionadas (grupo salino), la FC aumentó significativamente cuando estaban en la caja de lanzadera y disminuyó notablemente cuando eran expuestas al zumbador, comparado a la FC antes del zumbador. La disminución en la FC continuó casi durante 5 minutos.

Efectos del Beta-Bloqueador sobre la FC.

La FC no aumentó después de que la rata fue colocada en la caja de lanzadera, pero se observó una disminución significativa después de que fue expuesta al zumbador.

La disminución en la FC continuo casi por 5 minutos.

Después se inyectó pindolol (1 mg/kg.) antes del experimento la FC aumentó significativamente. La FC no aumentó después de que la rata fue colocada en la caja de lanzadera pero se observó una disminución significativa después de que fue expuesta al zumbador, como se vio en la caja condicionada. 20 minutos después se inyectó propranolol (1 mg/kg.) y la FC disminuyó significativamente. La FC no aumentó después en la caja de lanzadera y disminuyó después de que fue expuesta al zumbador.

Efecto del diazepam sobre la FC.

20 minutos después de que se inyectó el diazepam ( 1 mg/kg.), la FC no cambió después de que la rata fue colocada en la caja de lanzadera y expuesta al zumbador.

El stress mental produce varios tipos de disunción nerviosa autónoma. a pesar del concepto apoyado hasta ahora de que las respuestas inducidas bajo condiciones de stress consisten principalmente de tensión nerviosa simpática, la excitación del nervio parasimpático también juega un papel importante. Namiki y Sekiya (1983) reportaron que la aparición de lesiones mucosas gástricas se vio varias horas después de la carga del stress. y que, se observó elevada tensión del nervio vago en

lugar de tensión sostenida sólo del nervio simpático. Adicionalmente reportaron que, en animales cuyo nervio vago fue cortado, las lesiones gástricas mencionadas arriba se retardaron notablemente. Así, se consideró que el nervio parasimpático también juega un papel importante en la etapa de las respuestas de stress.

El status desbalanceado del nervio simpático/parasimpático en situaciones de stress también ejerce influencias notables sobre la FC o la presión sanguínea en diversas formas. El aumento o disminución en la FC bajo condiciones de stress, especialmente, se considera que proporciona una importante indicación para observar el mecanismo de actividades del nervio autónomo. Actualmente, las drogas anti-ansiedad y los beta-bloqueadores se administran a pacientes con neurosis cardíaca cuya FC varía mucho. Sin embargo, no se sabe todavía cómo éstas drogas ejercen su acción sobre su variación de FC.

En el presente estudio las ratas en el grupo no-condicionado no exhibieron ningún cambio en la FC cuando se dio el sonido de zumbido. Desde esto, se consideró que, en los animales no-condicionados el sonido del zumbador o la colocación de ellas en una caja de lanzadera no produjeron ninguna influencia sobre los nervios autónomos. Estos procedimientos no pueden estresar a los animales; en el grupo condicionado la colocación de ratas en la caja de lanzadera produjo un aumento notable en la FC. Se cree que esto es una respuesta de sobre-actividad simpática. El sonido de un zumbador dado posteriormente disminuyó notablemente la FC elevada. Probablemente esta respuesta se debe a la reducida actividad del nervio simpático a una respuesta de la actividad del nervio parasimpático.

#### **2.4.5. DIAZEPAM Y FLUMAZENIL**

Es un antagonista de las benzodiazepinas, debido a que compete contra éstas por los receptores específicos. Tras 30 a 60 segundos de su aplicación I.V. antagoniza los efectos hipnótico-sedantes de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas están entre las drogas usadas más ampliamente en medicina clínica. Debido a sus efectos cardiovasculares leves, son seleccionados frecuentemente para sedación o anestesia en pacientes que sufren de disfunción del miocardio. Sin embargo, la gran variabilidad en sensibilidad individual hacia efectos depresores del sistema nervioso central de las benzodiazepinas algunas veces puede resultar en depresión respiratoria, somnolencia prolongada o incluso coma. Por eso es deseable tener la capacidad de terminar rápidamente a voluntad los efectos de las benzodiazepinas sin tener que esperar a que ocurran degradación y excreción metabólica normal.

Recientemente, un antagonista receptor benzodiazepino específico el flumazenil, fue aprobado para investigación clínica. Aunque ya se ha adquirido extensa experiencia con el flumazenil desde estudios en animales y voluntarios humanos existen pocos datos con respecto a los efectos cardiorespiratorios del antagonismo de la acción sedante del diazepam en pacientes con enfermedad cardíaca. Ciertamente no hay reportes de estudios hemodinámicos invasivos extensos en pacientes con significativa enfermedad de arteria coronaria o valvular. En el presente estudio, Geller E. 1991, fueron evaluados los efectos hemodinámicos de la administración de flumazenil después del sueño inducido con diazepam en 10 pacientes sometidos a cateterización cardíaca.

Comprendieron el grupo de estudio 10 pacientes sometidos a cateterización cardiaca y angiografía coronaria para evaluación de enfermedad de arteria coronaria moderada a severa ( 7 pacientes) o lesiones valvulares ( 3 pacientes).

Los pacientes fueron premedicados oralmente con 10 mg de diazepam aproximadamente una hora antes de llegar al laboratorio de cateterización. Se insertó un catéter venoso periférico para la infusión lenta del 5% de dextrosa en agua. Se administró oxígeno continuamente. la vía fue una mascarilla tipo Venturi que liberaba 40% de oxígeno en flujos totales hasta de 50 litros por minuto. Después de infiltración local con 2% de lidocaina, se insertó percutáneamente una catéter 7F con un balón de flotación vía, la vena femoral derecha y su punta se localizaba en la arteria pulmonar principal. Un catéter de rabe-cerdo 7F se insertó en el ventrículo izquierdo via la arteria femoral derecha. Ambos catéteres estaban conectados a transductores de presión para monitor electrónico, y un registro de tira-gráfica óptico. Con el paciente en posición supina se midieron y registraron durante el estudio las siguientes variables: frecuencia cardíaca, presión arterial derecha, presión media de arteria pulmonar, presión de cuña capilar pulmonar, presión arterial sistémica media y presión diastólica-final ventricular izquierda. Todas las presiones fueron registradas en espiración-final.

El índice cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares fueron calculadas usando fórmulas estándar. Las muestras de sangre arterial y venosa mixtas fueron sacadas simultáneamente e inmediatamente analizadas para PO<sub>2</sub>, y PH usando un analizador de gas sanguíneo.

Fueron calculadas las siguientes variables: contenidos de oxígeno arterial y venoso, diferencia de contenido de oxígeno arteriovenoso,

producción de oxígeno, consumo de oxígeno, y PO<sub>2</sub> arterial en relación con el oxígeno respirado.

Se permitió que los pacientes se estabilizaran por 15 minutos después de insertar los catéteres antes de obtener las mediciones básicas, todos los pacientes estaban tranquilos y eran hemodinámicamente estables.

Entonces se inyectó diazepam intravenosamente en una proporción de 5 ml/min. hasta que los pacientes no respondían a estimulación verbal (dosis total media 12.2 más o menos 5.1 mg) cinco horas y media después se repitieron todas las mediciones. Luego, se administró flumazenil intravenosamente en incrementos de 0.1 mg cada 30 segundos hasta que todos los pacientes despertaron espontáneamente y respondían a órdenes verbales con completa orientación en cuanto a sí mismos, tiempo, y lugar (dosis media 0.22 más o menos 0.07 mg). Cinco minutos después fueron repetidas todas las mediciones, se dejó que los pacientes descansaran en posición supina durante los períodos de observación. El resto del procedimiento de cateterización fue determinado entonces mientras los pacientes fueron observados para signos de resaca o malestar.

Las variables hemodinámicas medidas y calculadas dieron una disminución ligera pero significativa estadísticamente en la presión arterial sistémica media, en la presión de cuña capilar pulmonar, y en la presión diastólica-final ventricular izquierda es evidente después de la sedación con diazepam. Todas las otras variables permanecieron sin cambio significativo en las variables. Cuando se comparó con los valores pre-diazepam, sólo la presión diastólica -final ventricular izquierda permaneció ligera pero significativamente disminuida. La homeostasis de gas respiratorio permaneció sin cambio después del diazepam y el flumazenil. Todos los pacientes permanecieron tranquilos, cooperadores, y despiertos

durante el resto del procedimiento, no requiriendo sedación posterior. No se observaron efectos colaterales locales o sistémicos atribuibles al flumazenil permitiendo que se terminara el resto del procedimiento sin incidentes en ningún caso. No se notaron síntomas de abstinencia durante el periodo de observación de 24 horas después del estudio.

En el presente estudio la antagonización del sueño inducido por diazepam fue muy rápida y completa (dentro de 1-2 min. ). los pacientes permanecieron despiertos durante todo el periodo de observación de 2 horas. estos descubrimientos están en acuerdo con las observaciones previas de que los efectos clínicos del flumazenil intravenoso comienzan a ser evidentes dentro de tan poco tiempo, como 28 segundos y casi siempre dentro de 1-2 minutos, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas dentro de menos de 5 minutos la penetración en el cerebro es muy rápida y la vida-media de eliminación es aproximadamente de 1 hora. Algunas veces no se notó un efecto colateral por la rápida administración de altas dosis de flumazenil para evitar ansiedad, la droga debe ser titulada hasta el efecto deseado, con pequeñas dosis en incrementos de 0.1-0.2 mg IV administrados cada 30-60 segundos hasta que se logra la respuesta deseada. en este experimento pudimos alcanzar antagonización satisfactoriamente de sedación sólo con pequeñas dosis de flumazenil (0.22 más o menos 0.07 mg) y sin efectos indeseables.

La falta de respuesta hemodinámica a la antagonización de la sedación inducida por benzodiazepina con flumazenil puede estar relacionada al hecho de que no se han observado aumentos significativos en los niveles de catecolaminas plasmáticas, glucosa, cortisol, vasopresina, o B-endorfinas. El flumazenil produce un rápido regreso a los niveles basales de la disminución inducida por benzodiazepinas en

niveles de norepinefrina plasmáticos, tanto en voluntarios sanos como en pacientes quirúrgicos.

El principal efecto del diazepam sobre la hemostasis de gas respiratorio es depresión leve y variable de la ventilación que ocurre rápidamente y alcanza una meseta 3-5 minutos después de la administración intravenosa. En el presente estudio las variables respiratorias permanecieron relativamente sin cambio después de la administración del diazepam. El ligero aumento en la PCO<sub>2</sub> arterial que se notó fue invertido por el flumazenil, sugiriendo posible antagonización de los efectos respiratorios del diazepam.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

### Capítulo 3

#### **3.1 UTILIZACIÓN DE LA BUSPIRONA EN LA SUSPENSIÓN DE DIAZEPAM EN PACIENTES CON MEDICACIÓN CRÓNICA DE BENZODIAZE-PINAS, ASHTON, M. 1990**

La buspirona se ha introducido recientemente como un nuevo tipo de droga ansiolítica, con posibles ventajas sobre las benzodiazepinas. No es claro el modo de acción de la buspirona pero se ha sugerido que su actividad ansiolítica se debe a efectos agonistas en los receptores 5-hidroxitriptamina 1A ( 5-HT 1A). No se une a receptores benzodiazepínicos.

Se realizó un estudio, Ashton y Col. 1990, en el que se reportó un ensayo de la utilidad de la buspirona en la suspensión de benzodiazepinas, para suprimir los síntomas de abstinencia de estas y maximizar cualquier ventaja de la buspirona. La aparición de acción de la buspirona es casi de tres semanas por lo que la droga se dio durante 4 semanas antes de comenzar la suspensión de benzodiazepina, se continuó durante todas las 4 semanas de abstinencia y por 4 semanas más después de la suspensión.

Se eligieron a 23 pacientes los cuales deseaban ayuda, eran mayores de 18 años de edad, habían estado en terapia continua de diazepam por lo menos 6 meses, estaban tomando otro fármaco psicotrópico, alcohol o drogas y no tenían enfermedad psiquiátrica mayor o física.

Para todos los pacientes, el diazepam se administró como "jarabe relajante", el volumen tomado por los pacientes fue constante durante todo el ensayo, solo varió la concentración del diazepam de acuerdo a la dosis inicial individual y a los requerimientos de retirada.



El estudio se realizó a doble-ciego, los pacientes fueron asignados al azar a buspirona (11 pacientes) o placebo (12 pacientes) en grupos balanceados por edad, sexo, y desorden de la personalidad. el tratamiento se administró en una serie de bloques de 4-semanas. Las primeras 4 semanas todos los pacientes fueron mantenidos en su dosis usual de diazepam, en jarabe. Al inicio de las segundas 4 semanas se agregaron tabletas de buspirona (5 mg t d.s.) o placebo igual a la dosis constante de diazepam. Las terceras 4 semanas siguientes el diazepam fue retirado lentamente en ambos grupos reduciendo su concentración en el jarabe un 25% cada semana, hasta que fue de 0 al final de la cuarta semana.

Los pacientes tomaron jarabe relajante de placebo que sólo contenía vehículo. Durante el período de retirada del diazepam, los pacientes también continuaron tomando tabletas de buspirona o de placebo según el grupo.

Las cuatro semanas siguientes, todos los pacientes continuaban con su jarabe relajante de placebo y sus tabletas ya fuera de placebo o buspirona, según el grupo. Al inicio de las quintas y finales 4 semanas, se suspendió el jarabe relajante de placebo y se les dijo a los pacientes que habían sido retirados exitosamente del diazepam. Al mismo tiempo las tabletas de buspirona fueron reemplazadas por tabletas de placebo y ambos grupos continuaron tomándolas durante 4 semanas más.

A pesar de la asignación de los pacientes al azar, el grupo de buspirona estaba tomando significativamente dosis diarias mayores de diazepam que el grupo placebo. El resultado fue significativamente mejor en el grupo placebo que en el de buspirona. A los 6 y 12 meses después de la suspensión de diazepam 11 de los 12 pacientes en el grupo placebo, pero sólo 6 de los 11 pacientes de buspirona, todavía estaban sin benzodiazepinas.

Este estudio muestra que el curso y resultado de la suspensión de benzodiazepinas fue considerablemente peor en pacientes que recibían buspirona antes, durante y después del periodo de suspensión que en aquellos que recibían placebo bajo condiciones doble-ciego; sólo 4 de los 11 pacientes que tomaban buspirona terminaron el ensayo. los síntomas de abstinencia fueron más severos en el grupo de buspirona; solo 6 de los 11 pacientes de buspirona estaban sin benzodiazepinas a los 6 y 11 meses, comparado con 11 de los 12 con placebo.

En el presente estudio la dosis de diazepam inicial y la concentración plasmática fueron significativamente mayores en el grupo de buspirona. Sin embargo, cuando fueron considerados todos los pacientes independientemente del tratamiento, no hubo relación significativa entre la dosis de diazepam inicial o la concentración plasmática y la proporción de deserción o el resultado a los 6 y 12 meses, y ninguna correlación significativa entre la dosis de diazepam pre-suspensión y los síntomas de abstinencia o clasificaciones psiquiátricas.

Se ha notado que la buspirona es menos efectiva como un ansiolítico en pacientes que han tomado previamente benzodiazepinas (Schweizer, 1986;Cohn, 1986) y se ha reportado que es disfórica y ansiogénica en algunos pacientes (Bond y Lader, 1981). La buspirona es una agonista/antagonista mixto en sitios receptores 5-HT 1A (Chopin y Briley, 1987) y es posible que bajo algunas circunstancias tales como suspensión de benzodiazepinas predominen efectos antagonistas en lugar de agonistas.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a la información obtenida de las interacciones del diazepam como se puede notar se han hecho varios experimentos, de los cuales la mayoría no comprueban de una manera absoluta que hay una interacción del diazepam con otras sustancias; sin embargo hay experimentos que se han hecho desde hace tiempo que sí establecen interacción con fármacos como barbitúricos, analgésicos, etanol, antihistamínicos, cimetidina entre otros, esto no descarta la posibilidad de que las que no han sido comprobadas en un futuro con el avance de la ciencia, lo sean.

Es importante tener presente que conforme avanza la ciencia en el estudio de sustancias, así como la búsqueda de nuevos tratamientos en las enfermedades, da como resultado la aparición de nuevos medicamentos los cuales por alguna situación en consulta dental que tengan como medicación en la prevención del estrés con diazepam puedan provocar alguna reacción no esperada.

Esto es una causa muy justificable para que el odontólogo se encuentre siempre actualizado en este aspecto, para prevenir que se presente alguna interacción ya sea antes, durante o después de la consulta, de cualquier forma es responsabilidad del odontólogo.

El conocimiento de las causas de las interacciones es importante ya que a partir de este en el caso de que por alguna situación se presentara, la aplicación de medicamentos u otras medidas, serán los correctos.

El odontólogo debe tener presente que su profesión se encuentra dentro del área de ciencias médicas, así que no puede olvidar que trata con seres humanos que sienten y a los que por su falta de conocimiento puede hacer sufrir o causarles un gran daño o la muerte.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Bazerque P. Farmacología Odontológica; Ed. Mundi. Buenos Aires 1976. 846-7, 219-21.
- Goodman GA. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Medica Panamericana. Buenos Aires. 1991. 346-56.
- Zomordi K. Effect of omeprazole on diazepam disposition in the rat; in vitro and vivo studies. Pharm Res. 1995. 12 (11): 1642-6
- Graves NM. Pharmacokinetics and interactions of antiepileptic drugs. AM. J. Hosp. Pharm.
- Preston KL. Diazepam and methadone blood levels following concurrent administration of diazepam and methadone. Drug-Alcohol Depend. 1986 oct. 18; 195-202.
- Ristic V. De effect of ethanol and diazepam on de fatty acid composition of plasma and liver phospholipids in the rat. Biol Pharm Bull. 1995 Jun. 18: 842-5.
- Krull K. Simple Reaction time even-related potencial. Effect of alcohol and diazepam. Prog. Neuro-Psychopharmacol and biol. Psychiat. 1994. 18: 1247-1260.
- Wilimowski M. Cimetidine-diazepam interaction in the four-plate test. Pol. J Pharmacol-Pharan. 1988. 40 (2): 155-8.
- Nehig-A. Caffeine-diazapan Interaction and local cerebral glucose utilization in the conscious rat. Brain-Res. 1987. 419 (1-2): 272-8.
- Zomorodi K. Effect of omeprazole on diazepam disposition in the rat: In vitro and In vivo studies. Pharm. Res. 1995. 12 (11): 1642-6.

- Nishimoto M. The effects of beta-blockers and diazepam in heart rate of conscious conditioned rats. *Prog neuro-psychopharmacol and biol. Psychiat.* 1991 15:699-708.
  - Ashton C. A double-blind Placebo-Controlled Study of buspirone in diazepam withdrawal in chronic benzodiazepine users. *British journal of psychiatry.* 1990 157:282-238.
  - Davidson T. The long term effects of diazepam, lorazepam, and buspirone on behavioral suppression by a shock signal. *Prog neuro-psychopharmacol and biol psychiat.* 1990. 14:223-236.
- .....