

332  
2 y.



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**EFFECTOS ADVERSOS DEL DIAZEPAM  
SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO  
DE RATONES CD1**

**PRUEBA ESCRITA  
PROGRAMA DE TITULACION POR ALTO PROMEDIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A N :

**PAULA CHRISTIAN REYES ZAMORANO  
HUMBERTO QUINTANA HERNANDEZ**

Tutor:

**DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ GUERRERO**

ASESORES:  
C.D. MARITZA CARDIEL NIEVES  
C.D. MARIA DOLORES JIMENEZ FARFAN  
C.D. ASTRID ANDREA FOULLON MANZANO

MÉXICO, D.F. 1998



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

26784



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 la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología, por brindarnos la oportunidad de haber obtenido una educación profesional y formar parte de ella.

A todas las personas que nos apoyaron para realizar éste trabajo y en especial a una gran persona y nuestro maestro, el Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero, así como a todos los integrantes del laboratorio de Inmunología de la División de Estudios de Posgrado e Investigación.

*Dame, Señor, agudeza para entender,  
capacidad para retener,  
método y facultad para aprender,  
suavidad para interpretar,  
gracia y abundancia para hablar.*

*Dame acierto al empezar,  
dirección al progresar  
y perfección al acabar.*

Santo Tomás de Aquino.

## DEDICATORIAS

Paula Christian.

Mamá y Papá:

A ustedes mis grandes maestros, cuyo esfuerzo y dedicación en mi educación, me hacen sentir muy orgullosa de ser su hija; su apoyo infinito y su gran amor me alientan a seguir adelante!

¡Muchas Gracias!

Mi amiga incondicional: Celia Zamorano Ramírez.

Mi amigo incansable: Pablo Aurelio Reyes Herrera.

LOS AMO MUCHO.

Ale y Almita:

Queridas hermanas, adivinen algo: las adoro, y saben además que cuentan conmigo siempre y les dedico éste trabajo como una pequeña muestra del amor tan grande que les tengo.

LAS QUIERO MUCHISIMO.

Abuelitos:

Nemorio<sup>º</sup> y Amparo<sup>º</sup>; Luisa y Guadalupe; ¡Gracias! por darme mis maravillosos Padres.

LOS ADORO.

Beto:

¡Gracias! mi lindo amor, mi compañero, mi gran amigo.

TE AMO.

## DEDICATORIAS

Humberto.

### A mi Madre:

Cuyo esfuerzo y dedicación, para mi preparación, siempre he admirado.  
Gracias por el cariño y confianza depositados en mí, para alcanzar todas mis metas. Eres el mejor regalo que Dios me ha dado.

TE AMO MAMA.

### A mi Abuelita:

Gracias por tu apoyo y ternura, por ayudarme a ver por mí siempre.  
Gracias también por darme una madre tan buena y que me educó con los principios que tu le diste.

TE QUIERO MUCHO ABUE.

### A mi Abuelito<sup>o</sup>:

Dios te bendiga siempre y te tenga a su lado, porque fuiste mi padre y maestro,  
mi amigo.  
Gracias por enseñarme el valor del trabajo y de la familia. Siempre te llevo en  
mi corazón y mi alma, nunca te fallaré.

TE QUIERO POR SIEMPRE.

### A mis hermanos:

Tengo la fortuna de tenerlos como hermanos, ya que nunca hubiera yo podido  
escoger mejores compañeros y amigos que los que Dios me eligió.  
Los adoro a los tres y espero siempre apoyarnos mutuamente como hasta ahora.

### A Chris, mi novia:

Gracias por estar a mi lado y luchar conmigo para lograr nuestros propósitos;  
Gracias bonita por ser mi novia y dejarme estar a tu lado.

TE AMO.

## INDICE

	Páginas
I. Introducción.	2
II. Benzodiazepinas	
2.1. Antecedentes históricos	4
2.2. Farmacocinética y farmacodinamia de las Benzodiazepinas.	6
2.3. Mecanismos de acción molecular de las Benzodiazepinas.	11
2.4. Diazepam.	14
2.5. Benzodiazepinas y el embarazo.	17
2.6. Aspectos teratógenos.	20
III. Fase experimental	
3.1. Planteamiento del problema.	22
3.2. Justificación.	22
3.3. Hipótesis nula.	23
3.4. Hipótesis verdadera.	23
3.5. Objetivo.	23
3.6. Materiales y métodos.	24
3.7. Resultados.	27
3.8. Discusión.	31
3.9. Conclusiones.	33
IV. Bibliografía.	34

## I. INTRODUCCION

Fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño.

En los fármacos del sistema nervioso existe una clara tendencia a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos, el de los ansiolíticos-sedantes-hipnóticos; según ello, dosis crecientes de cualquiera de los componentes producirán sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. Este concepto se fundamenta en la realidad impuesta por el desarrollo histórico de los fármacos: barbitúricos, meprobamato, benzodiazepinas. Pero es posible que haya que rectificarlo a medida que se conozcan las estructuras nerviosas responsables de cada uno de éstos efectos, la especificidad creciente de los nuevos fármacos y los mecanismos moleculares que fundamentan dichas acciones.

Con los barbitúricos era difícil diferenciar en la práctica la acción ansiolítica de la sedante e hipnótica. El meprobamato significó un avance en la diferenciación entre ansiólisis y sedación. Las benzodiazepinas se acercaron al ansiolítico ideal porque, aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible manejarlas con mayor eficacia y menor riesgo. Recientemente, la introducción de los ansiolíticos no benzodiazepínicos, como la buspirona, cuyo mecanismo de acción no está relacionado con la transmisión GABA y carecen de acciones sedante, anticonvulsivante y relajante muscular, ha puesto un nuevo paso hacia adelante en la definición de la acción ansiolítica. Además, el análisis de la acción molecular de los fármacos ansiolíticos está contribuyendo a revelar las anomalías neuroquímicas que acompañan a los diversos cuadros de ansiedad y a conseguir su normalización o ajuste mediante moléculas farmacológicas. Más aún, debe permanecer el criterio de que el fármaco ansiolítico es sólo el complemento y no el protagonista de la terapia ansiolítica.

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorrelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de esos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas, pueden tener una más clara indicación en



una determinada circunstancia clínica. De todos modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas con fines meramente publicitarios. (1)

Algunos efectos adversos; causados por las benzodiazepinas; se han identificado en modelos experimentales, tales como: alteraciones y/o malformaciones a diferentes niveles; de gran relevancia en cavidad bucal. También se ha encontrado relación con el labio-paladar hendido, alteraciones en glándulas salivales, entre otras. (17,16,9).

## II. BENZODIAZEPINAS

### 2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Es importante considerar que a partir de los años 50's, es cuando se comienzan a utilizar los medicamentos antidepresivos y ansiolíticos.

A fines de ésta década se desarrolló en los laboratorios Roche por el grupo de Sternbach la primera benzodiazepina eficaz: el clordiazepóxido, con la cual inicia la era de las Benzodiazepinas. (1961).

Estudios en animales demostraron que ésta droga contenía propiedades de gran utilidad, como por ej., lograr una relajación muscular eficaz, lograba bloquear los reflejos espinales, producía "domesticación", con dosis más bajas que las utilizadas para producir ataxia o hipnosis. Tal efecto motivó a los científicos para realizar la prueba clínica en el hombre y así poder determinar sus efectos ansiolíticos. (4)

Llama la atención el estudio desarrollado por Krakowsky en 1963, quien sin considerar categorías diagnósticas, sino sólo síntomas de inclusión (ansiedad, hostilidad, insomnio e impulsividad) llevó una investigación en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos.

Utilizó de 15 a 40 mg/día de clordiazepóxido y reportó una mejoría de los síntomas en el 23% de su muestra. Este mismo autor reporta efectos colaterales poco frecuentes como la fatiga, sedación, debilidad muscular y la depresión.

En 1968, Kline desarrolla un estudio con diazepam (25 mg) y placebo. Experimentó con niños que padecían enuresis en una investigación con diseño doble ciego y encontró que los niños que tomaban diazepam, permanecieron significativamente "mas secos", comparándolos con aquellos que recibieron placebo. (5)

Ya que éstos medicamentos (benzodiazepinas) alivian en gran medida los síntomas de la ansiedad sin alterar la función cognoscitiva o la vigilia, han adquirido una gran popularidad en la clínica. (4)

Debido a que no ocasionan un daño severo de depresión en el SNC, las benzodiazepinas se utilizan como sedantes hipnóticos y han logrado desplazar en una gran medida a los barbitúricos.

De las benzodiazepinas más utilizadas ocho son las que se recomiendan para el tratamiento de la ansiedad, se mencionan a continuación siguiendo el orden de su aparición en el mercado: clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, clorazepato, lorazepam, prazepam, alprazolam y halazepam.

Estos medicamentos comúnmente son usados para tratar la ansiedad y a diferentes dosis poseen distintas propiedades hipnosedantes. (15)

## 2.2. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LAS BZD

### FARMACOCINETICA

Todas las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, aunque unas lo hacen más rápidamente que otras dependiendo el grado de liposolubilidad. Después de la administración por vía oral, la concentración máxima en el plasma se alcanza en 0.5 y 8 horas según el tipo de benzodiazepina. (3) El diazepam sufre una absorción más rápida que otras benzodiazepinas y alcanza su concentración máxima en 1 hora en adultos y de 15 a 30 minutos en niños. (11,30) El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el tiempo máximo dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Aproximadamente la concentración en líquido cefalorraquídeo es igual a la concentración de droga libre en plasma. (2,26)

Por vía intramuscular la mayoría de las benzodiazepinas, y particularmente el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una absorción errática y lenta probablemente por concentrarse en el tejido adiposo; esta lenta absorción hace poco conveniente la vía intramuscular.

Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo, grasa), siguiendo un modelo bicompartimental. Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces los primeros 30 minutos.

Una vez absorbidas, las benzodiazepinas pasan a la sangre y se combinan con las proteínas plasmáticas en la extensión del 80 a 99 por ciento para los distintos compuestos. (1, 2)

El volumen de distribución de las benzodiazepinas es muy amplio y en los pacientes seniles se encuentra aumentado. Estas drogas se distribuyen por todos los órganos, atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche.(20)

**Biotransformación y excreción-** El diazepam sufre los procesos de dimetilación y oxidación (hidroxilación) para transformarse en temazepam, luego en oxazepam y al último se conjuga con el ácido glucorónico.

La biotransformación de las benzodiazepinas se efectúa principalmente en el Hígado a nivel de los microsomas hepáticos.

Las drogas (en pequeña cantidad) y sus metabolitos (la mayor parte oxidados y glucoronados) se excretan sobre todo en la orina, un 70 a 90 por ciento, y el resto en las heces a través de la bilis. (14) Debe señalarse que dicha excreción disminuye con la edad, y así en los ancianos, la velocidad de excreción (medida por la vida media) se reduce en forma manifiesta (casi la mitad) con respecto a los jóvenes.

Se ha establecido una división clásica entre benzodiazepinas de acción corta, intermedia y prolongada. En principio esta clasificación se ha establecido según el valor de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo no debe ser este el único criterio a tener en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral y este se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución.

La clasificación propuesta sirve más para diferenciar los efectos agudos inducidos por una dosis única por vía oral y a tiempo fijo, como sucede con la actividad hipnótica, que para valorar una acción crónica como es la ansiolítica.

En tratamientos continuados, la semivida condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen los niveles estables. En el caso de benzodiazepinas con semivida prolongada, como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que se alcance el nivel máximo estable tras

varios días de administración. Existe el peligro de acumulación y si el aumento de niveles es excesivo, aparecerán otros fenómenos como sedación, miorelajación y sueño. (1)

#### FARMACODINAMIA:

##### Acción tranquilizante y ansiolítica.

**Animales:** Todas las benzodiazepinas en los animales - rata, ratón, gato, perro, mono - disminuyen la actividad motora y tienen efectos tranquilizantes, siendo capaces de "domar" al mono rhesus y también a otros animales salvajes - leones, tigres - y al criceto (hamster), y ratas que se han vuelto agresivas. A dosis algo elevadas producen ataxia, sedación, sueño y con dosis mayores la muerte por parálisis respiratoria.

Las benzodiazepinas no producen catatonía, como los neurolepticos, sino por el contrario, son potentes relajantes musculares - pérdida del tono - produciendo flacidez y pérdida del reflejo de enderezamiento.

**Hombre:** Las benzodiazepinas poseen acción tranquilizante y son activas especialmente en los estados de ansiedad; calman también la aprensión, la tensión y alivian el insomnio.

Por el hecho de producir somnolencia y una especie de "estado de ebriedad" - y aun sueño -, es que las benzodiazepinas deben clasificarse como tranquilizantes propiamente dichos o tranquilizantes menores y por su acción de calmar la ansiedad como ansiolíticos o drogas antiansiosas, y finalmente por la propiedad depresora - cierto embotamiento intelectual - se les puede denominar ansiolíticos sedantes.

En cuanto a la acción relajante muscular y anticonvulsivante en el hombre, se considera que el DIAZEPAM es la droga más potente. (2)

### *Acción ansiolítica.*

En personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores y en función del ambiente y del producto empleado inducen sopor, letargia, sueño, ataxia, y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión, subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.: su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad.

Aunque las benzodiazepinas son útiles en los estados de ansiedad generalizada, son mucho menos eficaces en los trastornos de pánico y completamente ineficaces en los trastornos fóbicos así como en la ansiedad de tipo no neurótico (depresión, esquizofrenia), a excepción del alprazolam.

### *Acción miorrelajante*

El diazepam y otras benzodiazepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos.

La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles:

- a) en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica
- b) en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo
- a) en los ganglios basales
- b) en el cerebelo

En la práctica, la acción miorrelajante, se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

### *Acción anticonvulsivante y antiepiléptica*

Ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones inducidas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas, fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles, etc. Algunas son eficaces en determinados tipos de epilepsia, concretamente en las ausencias y para revertir el *status epilepticus*.

La acción anticonvulsivante requiere por lo general altas concentraciones cerebrales; su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener las BZD un índice terapéutico más favorable, su empleo es más seguro.

### *Otras acciones*

Las dosis terapéuticas, incluidas las que se administran por vía IV en anestesia, no afectan el aparato circulatorio en personas sanas, pero en pacientes cardíacos pueden producir hipotensión y reducción del gasto cardíaco. Dosis altas llegan a deprimir ligeramente el centro respiratorio y en administración IV rápida pueden provocar depresión respiratoria aguda y apnea; sin embargo, a dosis equiactivas, las benzodiazepinas causan mucha menor depresión respiratoria que los barbitúricos y otros sedantes. (1)



### 2.3. MECANISMOS DE ACCIÓN MOLECULAR DE LAS BZD

MECANISMO DE ACCIÓN – Los receptores de las benzodiazepinas.

A.- Facilitación de la transmisión *GABAérgica*. Las benzodiazepinas facilitan la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico o *GABA* en el sistema nervioso central.

Se ha clasificado al *GABA* como un neurotransmisor, y para explicar el mecanismo de acción de las benzodiazepinas, es conveniente considerar la existencia de receptores *GABAérgicos* postsinápticos en el sistema nervioso central.

Ahora bien, la citada facilitación de la transmisión *GABAérgica* se demuestra por: a) la acción de la picrotoxina, antagonista del ácido gamma-aminobutírico de bloquear la prueba de conflicto de las benzodiazepinas correspondiente al condicionamiento en la rata; b) la capacidad de dichas drogas de antagonizar las convulsiones producidas por deplección del *GABA* - producida por la isoniazida que inhibe su síntesis - ; c) las benzodiazepinas acrecientan la inhibición (hiperpolarización) de las motoneuronas espinales producidas por el *GABA*; d) en cultivos de células neuronales en que dicho transmisor es inhibitorio, las benzodiazepinas poseen acción agonística con aquel; e) la facilitación de las acciones inhibitorias del *GABA* se observan no solamente en la médula espinal sino también a nivel de la corteza cerebral, hipocampo y células de Purkinje del cerebelo; f) la citada facilitación es específica con respecto a la transmisión *GABAérgica* y no se produce en otros sistemas con neurotransmisores tales como la serotonina, noradrenalina o glicina (modulador).

B.- Las benzodiazepinas actúan sobre la membrana postsináptica como moduladores de la actividad *GABAérgica*. a) Las benzodiazepinas no poseen una actividad agonista directa sobre los receptores

*GABAérgicos* como es el caso del muscimol, como puede demostrarse por medición de los potenciales en células de Purkinje del cerebelo y en cultivos de células neuronales; b) Tampoco las citadas drogas aumentan la liberación de *GABA* ni disminuyen su recaptación presináptica, lo que se ha comprobado por experimentos directos en cortes de tejido cerebral; c) Es necesaria la existencia de *GABA* para la acción de las benzodiazepinas pues las neuronas arriba señaladas no son inhibidas por las benzodiazepinas si se produce una deplección total del citado aminoácido por acción de la isoniazida; d) por experimentos con benzodiazepinas marcadas con tritio se ha demostrado in vitro, en homogeneizados de cerebro de rata, que dichas drogas (diazepam) se unen a la membrana celular postsináptica.

C.- Los receptores de las benzodiazepinas. Debido a las investigaciones de Mohler y Okada (*Science*, 1977) y de Braestrup y Squire (*Eur. J. Pharmacol.*, 1978) se ha podido establecer la existencia de receptores específicos en el sistema nervioso central para las benzodiazepinas situados en la membrana celular postsináptica.

Estos autores usando el diazepam marcado con tritio, han demostrado la existencia de zonas en el sistema nervioso central capaces de fijar específicamente y con alta afinidad la droga y que corresponden, como se ha dicho, a la membrana celular postsináptica, lugar donde se encuentran dichos receptores. Que estos lugares de unión sean receptores lo demuestra el hecho de que el diazepam puede ser desalojado por otras benzodiazepinas como el oxazepam, el bromazepam y el medazepam, en forma competitiva y no por otras drogas psicotrópicas ni tampoco por el *GABA*, también la fuerza de unión o constante de afinidad de las diferentes benzodiazepinas está en relación con su potencia farmacológica en la rata.

Los estudios con benzodiazepinas marcadas han revelado la existencia de receptores de las benzodiazepinas principalmente en la corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo - intervención en los procesos emocionales - , mesencéfalo (formación reticular), cerebelo - posible localización para la ataxia - y a nivel medular, lo que sucede en el sistema nervioso de la rata y en el hombre; esta distribución de los receptores

corresponde a los descritos para los *GABAérgicos*, pero no son idénticos, ya que no existen fenómenos de competición entre ellos.

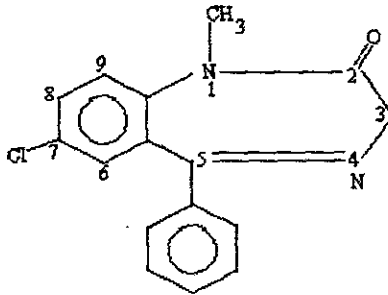
D<sub>2</sub>- El *GABA* aumenta la fijación de las benzodiazepinas - diazepam - a los receptores de la membrana. Costa y Guidotti han propuesto un modelo para la acción de los receptores de las benzodiazepinas.

Dicho modelo se refiere a 4 etapas: a) cuando la membrana postsináptica se encuentra en estado de reposo, el receptor del *GABA* y de las benzodiazepinas están en un estado de baja afinidad y no ocupados; b) cuando se libera *GABA* en cantidad suficiente, sus receptores son estimulados y se produce un acoplamiento con los receptores de las benzodiazepinas; c) cuando estos últimos receptores son estimulados por la administración de benzodiazepinas, la proteína endógena pierde su control inhibitor, con lo que aumenta la afinidad del *GABA* por sus receptores que se hacen sensibles a cantidades muy pequeñas del neurotransmisor; d) en presencia de las benzodiazepinas, la liberación de pequeñas cantidades de *GABA* en las terminaciones presinápticas, normalmente inactivas, pueden activar los receptores *GABAérgicos* y producir la acción farmacológica; e) eso se produce porque la ocupación de los receptores de las benzodiazepinas producen un cambio alostérico de los receptores *GABAérgicos*. (2)

## 2.4. DIAZEPAM

El diazepam es un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y un anillo heptagonal. Se compone de un grupo metilo en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 2, un grupo fenilo en la posición 5, y un cloro en la posición 7. No posee como otras benzodiazepinas el grupo N-óxido.

(2)



**Fórmula química del Diazepam**

Sintetizada en 1961 por Sternbach y Reeder. El diazepam es color cristalino, insoluble en agua y soluble en el alcohol. Es una droga lipídica cuyo peso molecular es de 285 y tiene la capacidad de atravesar muy fácilmente la barrera placentaria. Sus principales metabolitos son el N-desmetildiazepam, oxazepam y glucoronido. (19,11)

De las BDZ utilizadas en la clínica el diazepam es la droga que se absorbe con mayor rapidez y alcanza su concentración máxima en una hora aproximadamente en adultos, tardando solamente 15 minutos en los niños.(11)

Preparado	Composición	Caracteres	Forma farmacéutica comercial	Dosis usual	Límite de la dosis
Diazepam,FNA, USP,IP,FP.	Contiene no menos del 99% de la droga.	Polvo cristalino blanco amarillento, inodoro de sabor ligeramente amargo. Poco soluble en agua, soluble en alcohol.	Tabletas y grageas de 2, 2.5, 5 y 10 mg. Cápsulas de acción sostenida de 5, 10 y 15 mg. Jarabe (suspensión acuosa) 5ml (una cucharadita) = 2 mg. Ampollas de 2 ml. = 10 mg (solución hidroalcohólica, con propilenglicol).	5 mg tres veces por día.	2 a 10 mg cuatro veces por día.

Tabla de preparados del diazepam. Manuel Litter (1988)

Los Principales usos terapéuticos del diazepam son: ansiolítico, relajante muscular y sedante. Es indicado también a las mujeres embarazadas para que lo utilicen principalmente en el último trimestre del embarazo, ya que con esto obtiene una relajación pelviana; también es usado en casos de eclampsia y preeclampsia. El diazepam posee una acción depresora sobre el útero como puede comprobarse en segmentos aislados de un ser humano, en que la droga disminuye la frecuencia, amplitud y tono, sobre todo en el caso de útero grávido. En la preeclampsia se emplea el diazepam 2.5-5 mg, cuatro veces al día para mantener sedación y en la eclampsia se administran 5 mg. Intravenosos que se pueden repetir 2 veces hasta conseguir una buena acción hipnótica. (9, 24, 13, 1)

La vida media de distribución del diazepam es aproximadamente de una hora y su vida media de eliminación es de 1 a 5 días principalmente después de un tratamiento prolongado.

Dada la lógica acumulación del diazepam y sus metabolitos, suspendida la medicación persistirá la sobredosificación durante varias semanas.

El diazepam se hidroxila con lentitud a otros metabolitos activos y su vida media plasmática es en promedio 1 a 2 días. (10, 1)

## 2.5. BENZODIAZEPINAS Y EL EMBARAZO

En la mujer embarazada cambian muchos aspectos de la farmacocinética de los medicamentos, por ejemplo, retardo en la absorción, alteraciones en las proteínas plasmáticas, modificaciones en la depuración renal, todo lo cual trae diferencias en la "biodisponibilidad" con relación en lo establecido para la mujer no embarazada.

Algunos fármacos modifican el flujo sanguíneo útero-placentario y con ello la oxigenación fetal. Otros pasan al producto a través de la llamada "barrera placentaria", sea por difusión simple dependiente del gradiente de concentración, otros por transporte activo y, otros más, son metabolizados por el trofoblasto y llegan a la circulación fetal como metabolitos diferentes del original.

La capacidad metabólica de los tejidos fetales (particularmente el hígado y los riñones) es también menor que la del adulto y, por ejemplo, la llamada "barrera hematoencefálica" que en el adulto impide o limita la llegada de fármacos al SNC no existe o es muy permeable en el producto de gestación. Un elemento más a considerar es que el fármaco o sus metabolitos, depurados por el riñón fetal, se excretan por la micción hacia el líquido amniótico y de ahí son deglutidos para establecer la recirculación que prolonga sus efectos en el producto más allá de lo que probablemente fuera deseable o controlable.

La susceptibilidad celular a los efectos farmacológicos es cambiante con la edad del embrión o feto, siendo más riesgosa la acción mientras más temprana sea la exposición a los mismos (39). En fase muy inicial del desarrollo puede ser letal y producir muerte embrionaria y aborto. En el período de organogénesis existe el riesgo de malformaciones congénitas de mayor gravedad mientras más tempranas. Finalmente algunos fármacos pueden tener efectos en el neonato e incluso pueden manifestarse en forma muy tardía, como retraso en el crecimiento, entre otros. Esto requiere agregar que la peligrosidad teratogénica de los fármacos, depende también importantemente de la dosis y duración de su administración. (23,12, 42)

En el caso concreto de las benzodiazepinas, su uso durante el primer trimestre del embarazo debe ser reservado, dependiendo de que el análisis riesgo-beneficio haya sido examinado.

Las indicaciones al fin del embarazo y durante el trabajo de parto son mejor canalizadas hacia la relajación muscular pelviana, estados preeclámpticos, y disminución de la ansiedad. Debe tomarse en cuenta que la dosis que se ingiera sea lo más baja necesaria, para evitar la presencia del “floppy infant syndrome” (9)

El tiempo de administración total es muy importante, ya que las benzodiazepinas tienen una vida media de eliminación plasmática larga y se acumulan dentro de los compartimentos feto-maternales.

El diazepam, es la benzodiazepina más utilizada durante el embarazo y posee una rápida difusión a través de la placenta.

La exposición prenatal a drogas altamente lipofílicas, tales como el diazepam, puede provocar una larga persistencia de la droga y sus metabolitos lipofílicos en el cerebro del neonato. (31)

Esta persistencia es el resultado de la retención de altas concentraciones de la droga en los receptores específicos. (8)

Durante el período inicial del embarazo, el diazepam no ha sido encontrado en el líquido amniótico; sin embargo el nordiazepam (principal metabolito del diazepam) se ha encontrado en estado residual.

Durante el período tardío del embarazo, estudios han demostrado que el diazepam se encuentra presente dentro de la circulación fetal después de 15 minutos siguientes a la inyección.



A dosis única o dosis bajas repetidas durante corto tiempo las benzodiazepinas no parecen ser responsables de los efectos secundarios en el infante cuando son utilizadas durante el 2do. Y 3er. Trimestres del embarazo, parto y amamantamiento. Recordar que la utilización de dosis fuertes únicas o repetidas deben ser evitadas en el inicio del embarazo, a menos que sus indicaciones sean realmente valoradas.

## 2.6. ASPECTOS TERATOGENOS

Un teratógeno se define como cualquier agente que puede producir una malformación congénita o incrementar la incidencia de malformaciones en la población. (21)

La teratogenicidad se establece a partir de la aparición de la circulación embrionaria, que es el momento en que el fármaco puede alcanzar concentraciones significativas en los tejidos del embrión.

Es aceptado que los datos obtenidos por experimentación animal son casi siempre extrapolables al ser humano en cuanto a teratogénesis de los medicamentos. En los años recientes se han publicado periódicamente listas de los productos farmacéuticos disponibles, sujetándolos a la siguiente clasificación en cinco categorías según su potencial de teratogenicidad.

Categoría A: fármacos que con estudios bien controlados en la especie humana no han demostrado ser teratogénicos.

Categoría B: estudios demostraron teratogénesis en animales, no comprobados en estudios controlados en la mujer.

Categoría C: estudios en animales demostraron teratogénesis y carece de estudios bien controlados en la mujer, o bien no existen estudios apropiados, en ninguna especie. Dentro de éste grupo se encuentran las benzodiazepinas.

Categoría D: estudios han demostrado efectos teratogénicos en la mujer, pero los beneficios potenciales del medicamento, por su especificidad o potencia, justifican el riesgo, o bien, no hay otra alternativa.

Categoría X: se ha demostrado definitivamente teratogénesis en animales y en la mujer, y además el beneficio no justifica los riesgos.

(23, 28)

En cuanto a la cuestión de los efectos teratogénicos de las benzodiazepinas, y en específico del diazepam, causa alteraciones en el desarrollo de humanos y animales (22), por lo tanto, actúa como agente teratogénico.

La administración del diazepam durante la gestación desencadena alteraciones, entre las más frecuentes: deformidades en la hendidura de la línea media de la cara (labio, paladar, úvula, tabique nasal, separación excesiva de los ojos) (6, 18); anomalías en la corteza cerebral (23), hipotermia e hipertermia del recién nacido (16, 23, 27).

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 ocasionando el “floppy infant syndrome” (33)

Los hallazgos generales de las diferentes investigaciones antes mencionadas muestran que el diazepam atraviesa la barrera placentaria con facilidad y por lo tanto puede detectarse en la sangre del feto 5 minutos después de la administración (7); el atravesar con facilidad la barrera placentaria y además de excretarse por la leche materna (34) incrementa las posibilidades de trastornos teratogénicos.(23)

### III. FASE EXPERIMENTAL

#### 3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con motivo de padecimientos previos al embarazo, otros concurrentes o derivados del mismo, se calcula conservadoramente que casi toda mujer embarazada recibe un promedio de siete medicamentos durante la gestación, frecuentemente en mayor número y más de alguna vez sin tomar en cuenta la presencia del “paciente intrauterino” que sufre las consecuencias indirectas de sus efectos. (23, 29, 40)

En el caso concreto de éste estudio se ha demostrado en varias investigaciones que las benzodiazepinas tienen efectos colaterales como son: la generación de tolerancia y dependencia en el individuo (25); por lo que se ha provocado su uso indiscriminado a pesar de que su venta es restringida (32); no existe la suficiente información para el paciente a cerca de los efectos indeseables en las distintas etapas del embarazo. (35)

#### 3.2. JUSTIFICACION

Con frecuencia el médico general y casi todos los especialistas así como el odontólogo se ven ante la necesidad de atender a una mujer embarazada por diversos motivos y se encuentran, o ella misma les plantea, la inquietud de si los medicamentos (en éste caso el diazepam) que pueden requerir en su situación presente tienen algún efecto peligroso o indeseable sobre el producto en gestación o sobre la estabilidad del embarazo mismo, o aún sobre la calidad de la lactancia, o si tendrán efectos sobre el recién nacido a través de la leche materna. El interés por hacer éste tipo de investigaciones se ha venido dando desde que inició la llamada “Tragedia de la talidomida” que dió lugar al nacimiento de productos con focomelia.

Como protección ante posibles responsabilidades legales, la mayoría de los medicamentos llevan la leyenda de "No se administre durante el embarazo" misma que frecuentemente causa angustia innecesaria en la embarazada si no se le da una explicación previa y se le hace una justificación al respecto. (23, 35, 1)

### 3.3. HIPOTESIS NULA.

El peso, la talla y el número de crías no se verán alterados debido a la administración de diazepam durante la gestación.

### 3.4. HIPOTESIS VERDADERA.

Se presentarán alteraciones en el peso, la talla y el número de crías a cuyas madres se les administró diazepam en los diferentes estadios del embarazo.

### 3.5. OBJETIVO.

Conocer los efectos teratógenos del diazepam en estados pre y postnatales, así como determinar las alteraciones que causan en el peso, la talla y el número de las crías a cuyas madres se les administró dicha droga.

### 3.6. MATERIAL Y METODOS

#### CRIAS.

Para ésta investigación se utilizaron un número de 123 crías, tanto controles como experimentales, cuyas madres pertenecen a la cepa CD1

#### DISEÑO EXPERIMENTAL.

Se usaron veinte ratones de la cepa CD1, diez hembras y diez machos de cuatro semanas de edad al inicio del experimento con un peso aproximado entre 20 y 24 gr.; los cuales fueron obtenidos del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y mantenidos bajo condiciones normales de laboratorio, temperatura, luz y sombra controlados, así como el cuidado de su alimento y agua.

El alimento que se estuvo administrando fue en base a una dieta especial para éste proyecto, la cual lleva el nombre comercial de Mouse diet 5015, obtenida de los laboratorios Bioterio México, S.A. de C.V.

El agua se les proporcionó en botellas con un dispensador y ésta se cambiaba diariamente; la cama (a base de aserrín) se les cambiaba tres veces por semana.

Los ratones fueron divididos para su estudio en dos grupos, uno control y otro experimental, cada grupo conformado por 5 hembras; los machos solo se emplearon para la fecundación.

Desde el inicio del experimento se comenzó a pesar a las ratonas diario de ambos grupos hasta el día del sacrificio.

Cuando los animales tuvieron ocho semanas de edad se fertilizaron todas las hembras para ello se colocaron una hembra y un macho por caja entre las 22:30 y 00:00 horas (tiempo de ovulación) al siguiente día se retiró el macho de las cajas y se les revisó el tapón o plug vaginal a todas las hembras para así poder establecer el día 0 de gestación .

A partir del día 12 de gestación a las ratonas experimentales preñadas se les administró una dosis de 0.05 ml. de diazepam (valium, proporcionado por los laboratorios Roche S.A) diarios hasta los 17 y 18 días prenatal. Al grupo control no se les administró ningún tipo de droga.

La presentación farmacéutica de éste medicamento fue en ampolleta, por lo que se administró por vía intraperitoneal.

Todas las hembras fueron sacrificadas en diferentes etapas gestacionales 17 y 18 días prenatal, así como las crías de uno, tres y seis días postnatal. El número de crías vivas y muertas se fueron registrando durante la investigación (efecto fetotóxico)

#### TECNICA DE DISECCION.

Los animales (hembras de 17 y 18 días de gestación) fueron sacrificados bajo condiciones asépticas, por dislocación cervical.

A cada una de las hembras preñadas; tanto experimentales como controles, que se utilizaron para el estudio prenatal y postnatal; se les registro el número de crías vivas y muertas así como el peso, tamaño y característica clínicas de cada cría para verificar si existía alguna alteración.

#### SACRIFICIO DE LAS HEMBRAS DE 17 Y 18 DIAS DE GESTACION.

El área de trabajo para realizar el sacrificio lo mantuvimos estéril por medio de un mechero encendido, y se utilizó un estuche de disección también estéril.

- 1º. Se sacrificó a las hembras por dislocación cervical .
- 2º. Limpiamos el abdomen de los animales con benzal y alcohol perfectamente.
- 3º. Con unas pinzas estiramos la piel del abdomen y con las tijeras cortamos para hacer una perforación y así introducir las tijeras y hacer cortes a cada lado del abdomen, sin tocar ningún órgano interno.
- 4º. Con una pinza más fina, la colocamos entre la unión de un embrión y otro y jalamos hasta sacar a todos los embriones del abdomen de la madre y cortamos el cordón que une a los embriones con la madre.
- 5º. Los embriones fueron colocados en una caja de petri la cual contenía una solución fisiológica llamada HANKS' (solución salina balanceada) GIBCO BRL. , por un período de dos horas, tiempo aproximado para terminar todas las disecciones de los embriones de una sola camada y poder analizarlos.
- 6º. Los embriones fueron transportados a una campana de flujo laminar estéril, marca HOLTEN.
- 7º. Mediante una báscula digital, colocada dentro de la campana se tomaron los pesos de cada una de las crías y se fueron registrando en una bitácora.
- 8º. Después se midieron cada una de las crías, de la base de la cola a la parte frontal del cráneo, con un vernier altamente calibrado; quedando registradas también todas las medidas en la bitácora.

#### ESTUDIO POSTNATAL.

Las crías de uno, tres y seis días de nacidas; se pesaron, midieron y contabilizaron, también en una campana de flujo laminar estéril, con una báscula digital y un vernier.

Para tal efecto, se tuvo mucho cuidado en el manejo y observación de las crías, ya que postnatalmente, los animales tratados con benzodiazepinas, desarrollaban, en la mayoría de los casos, rechazo hacia sus crías



### 3.7. RESULTADOS

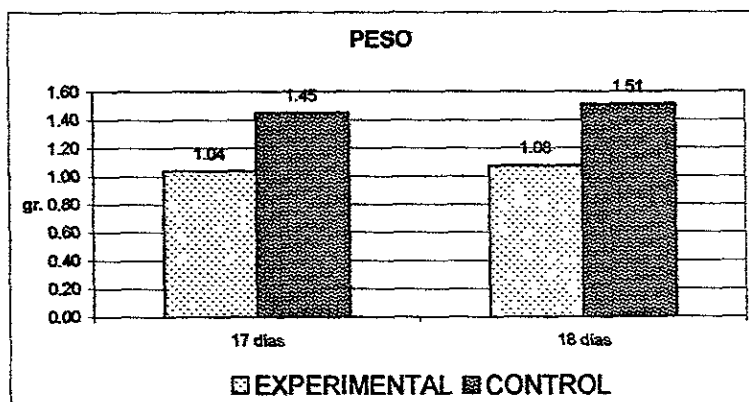
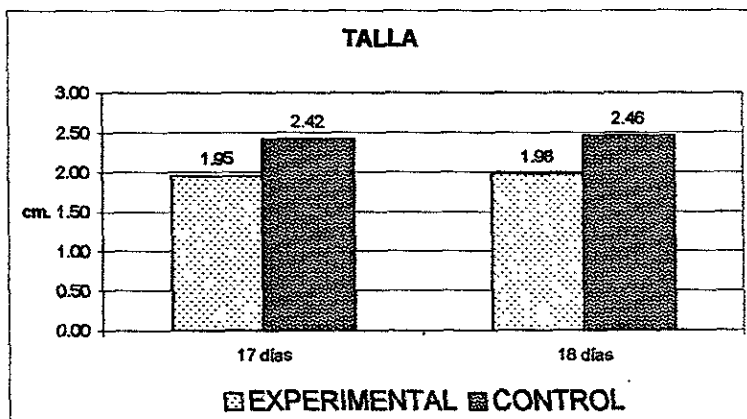
Al administrar diazepam por vía intraperitoneal se obtuvo una respuesta inmediata la cual se ve reflejada en la actividad motriz y refleja de los ratones, por lo que después de 5 minutos causa una sedación total la cual dura en promedio una y media horas.

El período de gestación se vio alterado al prolongarse a 22 días en el caso de los ratones del grupo experimental, lo cual pudo constatarse al obtener las crías de 17 y 18 días de gestación y se observó que existía retraso en el desarrollo embrionario, debido a reabsorción fetal.

El peso de una de las madres gestantes del grupo experimental que tuvo el mismo número de crías que una de las madres del grupo control se vio disminuido antes de sacrificarse y obtener las crías; esto es, hubo una diferencia de 4 gr. menos en experimental en relación al control, comprobándose al pesar las crías de los dos grupos todavía en su saco; la diferencia de pesos marcaba un decremento de 3.94 gr. en crías experimentales.

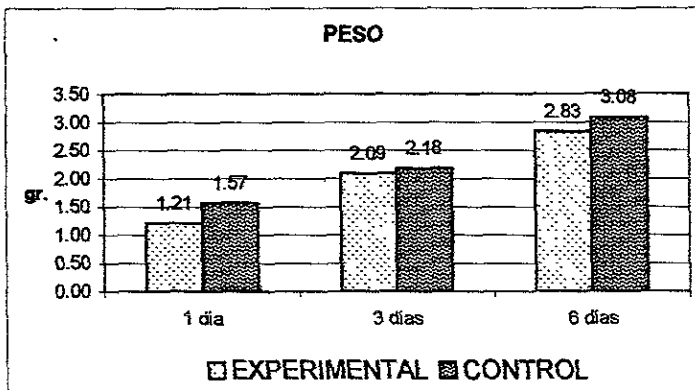
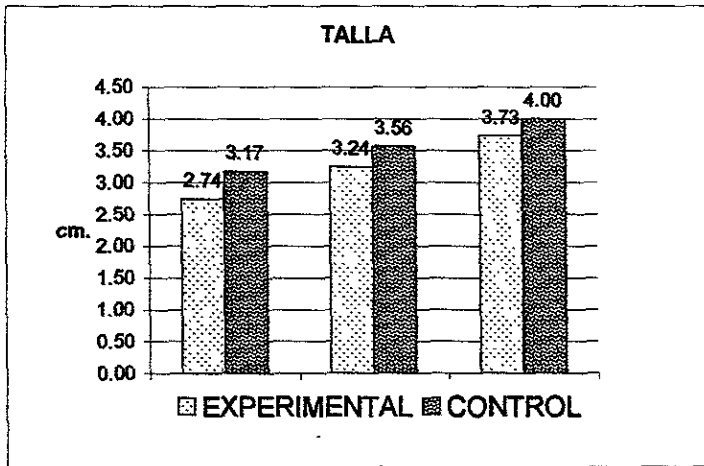
Del período prenatal, cada una de las crías de ambos grupos fueron analizadas individualmente con lo que se registraron diferencias significativas en peso y talla entre los experimentales y los control, donde la mitad de las crías tratadas con diazepam mostraron peso inferior al gramo, esto es, entre .80 y .90 gr. y las restantes registraban en promedio 1.10 gr. así como la talla, la cual no rebasaba los 2 cm. en todas; sin embargo en el grupo control, todas las crías pesaron y midieron por arriba del gramo y medio y de los dos y medio cm. respectivamente.

## GRAFICAS DE CRIAS PRENATALES



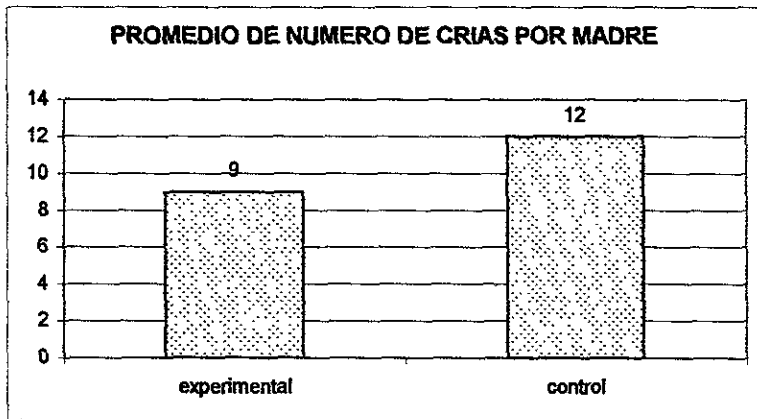
En relación a las crías analizadas en los días 1,3 y 6 postnatales se obtuvieron diferencias también significativas tanto del peso como la talla favoreciendo al grupo control de manera equilibrada, mientras el experimental decreció bastante.

### GRAFICAS DE CRIAS POSTNATALES.



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En cuanto al número de crías, se tuvieron tres casos en los que las madres no alcanzan el promedio que es de 12 crías por cada una, es decir, tuvieron abajo de 9 crías cada madre.



Se observaron tres abortos el día cero postnatal de una de las madres del grupo experimental, cuyas crías presentaban cianosis total, también hubo mucho rechazo de las madres del grupo experimental hacia sus crías, y en algunos casos se dio el canibalismo, donde al completar una semana de vida postnatal no quedaban crías.

En relación a efectos teratogénicos, no se encontraron malformaciones evidentes que dieran pauta a que la dosis utilizada los causara.

### 3.8. DISCUSION

Los hallazgos que han presentado diversas investigaciones revelaron que el diazepam atraviesa la barrera placentaria con facilidad; y además se excreta por la leche materna, lo cual aumenta las posibilidades de provocar efectos teratogénicos en el neonato.(9, 30, 41)

La exposición prenatal a drogas altamente lipofílicas, como el diazepam, puede provocar una larga persistencia de la droga en los receptores específicos en el cerebro del producto, además de una toxicidad materna muy alta. (20, 36)

Es importante mencionar que de las investigaciones que se han realizado acerca de las benzodiazepinas, hay en la mayoría resultados donde se han encontrado efectos teratogénicos en diversos niveles del desarrollo embrionario que han afectado incluso órganos internos, en animales; sin embargo, otros estudios como los de Beall (1972) no observó ningún efecto teratogénico en fetos de ratas usando una dosis oral equivalente a 100 veces la dosis terapéutica en el humano.(37)

La dosis utilizada para éste estudio es tres veces mayor que la dosis usada en humanos adultos, debido a que la eliminación de la vida media del diazepam y sus metabolitos activos es 30 veces más corta en los ratones que en humanos. (3)

Miller y Becker, en sus investigaciones en fetos de ratas tratadas con diazepam oral encontraron una reducción notable en el peso fetal (38); lo cual coincide con nuestra investigación; que aunque en nuestro caso la vía de administración fue intraperitoneal, la disminución de la talla y el peso de los embriones experimentales en distintas edades tanto pre como postnatales fue muy evidente.

También se demostró que la administración parenteral de diazepam diario a partir del día 12 de gestación indujo abortos; por ésta razón debe ser prudente el uso de las benzodiazepinas durante el embarazo, ya que en animales se ha confirmado dicho efecto teratogénico.(22)

Consideramos que debe investigarse con amplitud los efectos provocados por las benzodiazepinas en los distintos órganos internos a nivel macroscópico y microscópico, ya que se ha confirmado que son agentes teratógenos en distintos niveles dependiendo de la dosis.

### 3.9. CONCLUSIONES

Cuando se administra diazepam durante el embarazo se obtiene un efecto adverso en el producto, es decir, existe un retraso en el desarrollo debido a la reabsorción fetal que se presenta.

Existe un notable decremento de peso y talla en las crías experimentales en comparación al grupo que no fue tratado con diazepam.

El desarrollo no es el único afectado, también se ven afectados los patrones de conducta a nivel neurológico de las madres tratadas, dando un rechazo de éstas por sus crías.

El manejo de dosis altas de benzodiazepinas administradas por vía intraperitoneal durante la gestación, conlleva a la presencia de abortos de las madres.

El efecto neurológico es a tal grado que en varios casos se llega a observar canibalismo de las madres sobre sus crías.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

1. Florez Jesús, Armijo, Mediavilla. *Farmacología Humana*. 2ª. Edición. Ediciones Científicas y Técnicas Masson, 1992. Barcelona, España.
2. Litter Manuel. *Farmacología Experimental y Clínica*. 7ª. Edición, El Ateneo, Buenos Aires, 1988.
3. Villanueva A. "Le choix d'une Benzodizépine en clinique". *L'encéphale*. 1983; IX: 253B-9B.
4. Tashman J.F., Paul S.M., Skollnick P; "Receptor for anxiety: Pharmacology of BZD". *Science* 1984; (18): 274-81.
5. De la Peña Olvera; Almeida Montes; "El uso de antidepresivos y ansiolíticos en la infancia y la adolescencia". *Salud Mental*. Vol 17. No. 3 Septiembre 1994.
6. Czeil A. "Diazepam, phentoin, an etiology of cleft lip and/or cleft palate". *Lancet* 1976; 10:810.
7. Erkkola, R. Kamto, J. and Sellman R. "Diazepam in early human pregnancy". *Act. Obstet. Gynec. Scand.* 1974; 53:135-138.
8. Haefely W; "Benzodiazepines interaction with GABA receptors". *Neuroscience Letters*. 1984; 47:201.
9. Olive G, Gey E. "Benzodizépinés et grossesse". *L'encéphale*. 1983; IX:87B-96B.
10. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª. Edición. Panamericana, México 1980.
11. Hillestad L, Hansen T, Melson H, Drivenes A. "Diazepam metabolism in normal man". *Clin. Pharmacol Ther.* 1974; 16:479-89.
12. Soderegger T.B. "Perinatal substance abuse". John Hopkins. Univer. Press. Baltimore 1992.
13. Kanto J, Aaltonen L, Liukko P, Mäenpää K. "Transfer of lorazepam and its conjugate across de human placenta". *Act. Pharmacol Tox.* 1980; 47:130-4.
14. Cano J.P. "Notion de demi-vie et métabolisme des benzodiazépinés". *L' encéphale*. 1983; IX:75B-80B.
15. Goth, Clark, Braker, Johnson; *Farmacología Clínica*. 12ª. Edición. Panamericana, México, 1990.



16. Safra, MJ and Oakley, G. "Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam". *Lancet* 1975; 13:478-80.
17. Mandelli, Marcelli, P. Nordi and Pardi. "Placental transfer and its disposition in the new born". *Cin. Phar. Ther.* 1975; 17:564-71.
18. Laegreid L; Olergard R, Conradi N, Hagberg, Wahlström J, Abramson. "Congenital malformatios and maternal compsumption of benzodiacepines: A case control study". *Dev. Med. And Child Neur.* 1990. 32:432-41.
19. Lüllmann H, Morhr K, Ziegler A. *Atlas de Farmacología. Massón-Salvat (Medicina) Barcelona, España.*
20. Indänpään-Heikkilä JE, Joupolla PI, Puolakka JO, Vorne MS. "Placental transfer and fetal metabolism in early human pregnancy". *Am. J. Obstet. Ginecol.* 1971;109:1011-16.
21. Moore K.L. *Embriología básica Interamericana Mc-Graw Hill. 3ª edición 1992.*
22. Livezey GT, Marczynski TJ, Mc Grew EA, Bcluhan FZ. "Prenatal exposure to diazepam: Late postnatal teratogenic effect". *Neurobehavioral Tox. Ter.* 1986;8:433-40.
23. Vázquez Benitez. "El uso de algunos fármacos y sus riesgos durante el embarazo". *Gac Méd Méx* 1996; vol 132 (5):541-43.
24. Cree JE, Meyer J, Harley DM. "Diazepam in labour: its matabolism and effect on the clinical condition and thefmgensis of the new born". *Brist Med J.* 1973; 4: 251-55.
25. Fernández-Guasti. López-Ruvalcaba. "Cambios en el efecto ansiolítico de los agonistas 5-HT1A de acuerdo con la especie, la edad, el género y el estado endócrino del individuo". *Salud Mental* 1996; vol 19 (3):36-41.
26. Singlas E. "Benzodiazépines facteurs de variations des parametres pharmacocinetiques et interactions medicamenteuses". *L'encéphale* 1983; IX:67B-73B.
27. Dencken SJ, Johanson G. "Benzodiazepines like substances in mothers milk". *Lancet* 1990; 335:413.
28. Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF. "Potential human teratogenicity of frequently preescribed drugs". *Obstet. Ginecol.* 1990, 75;594-99.
29. Tallman FI, Steven MP. "Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines". *Science* 1980; 207:274-81.

30. Boyer P. "Concentrations plasmatiques et activité clinique des benzodiazépines". L'encéphale. 1983; 59B-65B.
31. Márquez OA, Márquez OMC; Alcantara OMA; "Effects of prenatal administration of diazepam on the cerebral cortex of adult mice". Proc. West. Pharmacol. 1992; 35:47-52.
32. Loiseau P. "Les benzodiazépines dans le traitement des épilepsies". L'encéphale. 1983; IX:287B-92B.
33. Haram K. "Floppy infant syndrome and maternal diazepam". Lancet. 1981; 17:613.
34. Laegreid L, Olegard R. and Wahlstrom C. "Teratogenic effects of benzodiazepines use during pregnancy". J. Pediatric. 1989. 114:126-131.
35. Jerome A. Halperin. Drug Information for the health care Professional. (USPDI), 1997. 17<sup>e</sup>.Edition Vol. I
36. Kellog CK, Pleger GL. "GABA-stimulated choride uptake and enahcement by diazepam in synaptoneurosomes from rat brain during prenatal and postnatal development". Dev. Brain. Res. 1989;49:87-95.
37. Beal JR. "Study of teratogenic potencial of Diazepam and SCH 12041". Can. Med. Assoc.J. 1972;1060:1061.
38. Miller RP, Becker BA. "Teratogenicity of oral diazepam and diphenylhydantoin in mice". Tox. Appl. Pharmacol. 1975;32:53-61.
39. Pregnancy Risk Information Service.  
[http://www.vtmednet.org/~m145037/vhgi\\_mem/pris/prim.htm](http://www.vtmednet.org/~m145037/vhgi_mem/pris/prim.htm)
40. Alert on drugs in pregnancy.  
<http://www.health.fgov.be/WHI3/krant/krantarch97/kranttekstsep/970903m08.htm>
41. Benzodiazepines during breast feeding.  
<http://uhs.bsd.uchicago.edu/~bhsiung/tips/split/Benzos-breast-feeding.html>
42. Outcome Following In Utero Exposure To Phenytoin or Carbamazepine.  
<http://www.motherisk.org/publi/drug/zeptxt.htm>