

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA**



**TÍTULO:** Reacciones adversas medicamentosas, por el uso de diazepam en pacientes internos de 18 – 60 años, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Managua. Agosto 2010 – Marzo 2011.

**AUTORES:**

Br. Iván Eugenio García Ramírez  
Bra. Kenia Auxiliadora Gómez Ortega

**TUTORA:**

Lic. Yanet Mora Vargas

**ASESOR:**

Dr. Ángel Adonis Pérez Estrada  
Médico Especialista en Psiquiatría

*Managua, Junio de 2011*

# ÍNDICE

## Páginas

### CONTENIDO

#### APARTADO I: Aspectos generales

1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	2
1.3. Antecedentes	3
1.4. Planteamiento del problema	4
1.5. Justificación	5
1.6. Hipótesis	6

#### APARTADO II: Marco teórico

2.1. Introducción a la farmacovigilancia	7
2.1.1. Estudios de farmacovigilancia	7
2.1.2. Farmacovigilancia en Nicaragua	9
2.2. Introducción a las reacciones adversas medicamentosas	10
2.2.1. Reacciones adversas medicamentosas mecanismos generales de producción	11
2.2.2. Reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la dosis	13
2.2.3. Reacciones adversas medicamentosas no relacionadas con la dosis: mecanismos inmunológicos	14
2.2.4. Reacciones adversas medicamentosas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos	15
2.3. Introducción a los trastornos del estado de ánimo	16
2.3.1. Trastorno afectivo bipolar	17
2.3.2. Trastorno afectivo bipolar I	18
2.3.3. Trastorno afectivo bipolar II	20
2.3.4. Trastorno ciclotímico	22
2.3.5. Trastorno bipolar no especificado	24
2.4. Psicofármacos	25
2.5. Diazepam	26
2.6. Factores de riesgos	54

### **APARTADO III: Diseño metodológico**

<b>3.1.</b> Tipo de estudio	56
<b>3.2.</b> Descripción del ámbito de estudio	56
<b>3.3.</b> Universo	57
<b>3.4.</b> Población y muestra	57
<b>3.4.1.</b> Criterios de inclusión	57
<b>3.4.2.</b> Criterios de exclusión	58
<b>3.5.</b> Variables	58
<b>3.5.1.</b> Clasificación de las variables	58
<b>3.5.2.</b> Operacionalización de las variables	59
<b>3.6.</b> Materiales y métodos	60
<b>3.6.1.</b> Materiales para recolectar la información	60
<b>3.6.2.</b> Materiales para procesar la información	60
<b>3.6.3.</b> Métodos según tipo de estudio	60

### **APARTADO IV: Análisis y discusión de los resultados**

<b>4.1.</b> Resultados	61
<b>4.2.</b> Análisis y discusión de los resultados	63

### **APARTADO V: Conclusiones**

<b>5.1.</b> Conclusiones	72
<b>5.2.</b> Recomendaciones	73
<b>5.3.</b> Bibliografía	74

### **GLOSARIO**

### **ANEXOS**

## **DEDICATORIA**

*A nuestro creador por darme vida y permitir realizar mi meta tan anhelada...*

*A mí querida madre: María Adelina Ramírez Narváez. Su ejemplo, será la luz que ilumine el camino de mi vida. Le agradezco sus consejos, cariño y paciencia.*

*A mi papá: Aníbal Ramírez Rodríguez. Por estar siempre a mi lado, brindarme su sabiduría y ayudarme cuando más lo he necesitado.*

*A mi prometida: Ana Gabriela Flores Moraga. Por su amor, paciencia y comprensión que han hecho posible la finalización de este primer pasó en mi carrera como profesional.*

*A todos mis compañeros que estuvieron conmigo en las buenas, las malas y otras muy malas. A los que se les puede decir que son mis verdaderos amigos: Neysis Soto, Kenia Gómez, Flavia Ocampo, Marvin Tapia y Michael Avendaño. Con ellos viví muy buenas experiencias y las que viviremos como futuros colegas.*

***Iván Eugenio García Ramírez***

## **DEDICATORIA**

*A nuestro señor Jesucristo por darme la vida, sabiduría y sobre todo la fortaleza para poder concluir esta investigación.*

*A mis padres, hermanos y familiares que me enseñaron mediante su ejemplo que vale la pena hacer un esfuerzo para ver cumplidas y culminadas las metas propuestas, es un orgullo entregar el resultado de mi esfuerzo.*

*A mis apreciados y queridos amigos, el cariño, el respeto y la inspiración de mis metas, quienes siempre supieron que había nacido para hacer algo en la vida.*

***Kenia Auxiliadora Gómez Ortega***

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios, por darnos fortaleza y sabiduría para comprender que, sin su voluntad nada es posible.*

*A la Lic. Yanet Mora Vargas por brindarnos el apoyo necesario y sus valiosas recomendaciones, ideas, aportes, esmeros y tiempos dedicados como tutora del estudio.*

*Al Dr. Ángel Adonis Pérez Estrada por sus valiosas asesorías, por su apoyo incondicional, sin el cual no hubiese llegado a concluir este trabajo investigativo.*

*Al personal de Estadística y Enfermería del Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. En especial a las Sras. Rosario de Fátima Díaz Calero y Pastora del Socorro Pérez Hernández por su gentileza, paciencia y aporte en la realización de este estudio.*

*A nuestros Docentes, por darnos parte de su tiempo, conocimiento y sus experiencias profesionales para nuestra formación. Por hacernos sentir que los conocimientos son el pan que da la vida y alimentan el saber.*

## OPINIÓN DEL TUTOR

Martes, 7 de junio de 2011

Tribunal Examinador Licenciatura en Química-Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: Reacciones adversas medicamentosas, por el uso de diazepam en pacientes internos de 18 – 60 años, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, del pabellón 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Managua. Agosto 2010 – Marzo 2011, desarrollado en la temática de farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2011, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** del Br. Iván Eugenio García Ramírez y la Bra. Kenia Auxiliadora Gómez Ortega estudiantes de esta Universidad.

En éste Seminario monográfico se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad del Diazepam al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de éstas.

La dedicación de los autores durante el período de elaboración de éste seminario, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que los habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

---

*Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas*

*Tutora*

## RESUMEN

Los trastornos bipolares (p. ej, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado) implica la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaniacos, normalmente acompañado por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores.

Es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal del uso del diazepam en pacientes de 18 – 60 años, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, del pabellón 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Managua. Agosto – Octubre 2010.

Las reacciones adversas medicamentosas detectadas fueron principalmente: la somnolencia, sedación, ansiedad, alucinaciones, trastornos gastrointestinales, taquicardia, temblor, cefalea e hipotensión.

El grupo que manifestó el mayor número de reacciones adversas medicamentosas. Fueron los pacientes entre 18 – 28 años. En cuanto al sexo femenino presento el mayor índice de reacciones adversas medicamentosas identificadas.

El sexo, edad, polimedicación, patologías asociadas, periodo de tiempo del tratamiento, factores psicosociales, uso inapropiado, abuso y dependencia. Son los principales factores de riesgo que predisponen a los pacientes de 18-60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar a manifestar reacciones adversas medicamentosas por el uso del diazepam.

**PALABRAS CLAVE:** Farmacovigilancia, trastorno afectivo bipolar, reacciones adversas medicamentosas, psicofármaco, factores de riesgo.

# **APARTADO I**

## **Aspectos generales**

## **1.1. Introducción**

En una sociedad globalizada y altamente competitiva, la opción de obtener éxito condiciona a personas a realizar grandes esfuerzos y resistir fuertes presiones que conducen a los individuos a manifestar conductas depresivas y en ocasiones maníacas que determinan trastornos conductuales tanto en su vida personal, familiar como social. Los trastornos del estado de ánimo son alteraciones que tiene gran importancia, pues son los trastornos mentales que se presentan con mayor frecuencia, son entidades en las que la alteración primaria radica en la afectividad, estos se clasifican en: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado, estos son determinados por la sintomatología del paciente.

El estudio de las reacciones adversas medicamentosas provocadas por los psicofármacos tienen gran importancia en la práctica hospitalaria psiquiátrica, debido a la gran aceptación que estos tienen en el tratamiento psicoterapéutico de la salud mental, en personas enfermas, para controlar la sintomatología psíquica que les aqueja, pero también estos han sido empleados por individuos sanos, para alterar su conducta y sentimientos con diversos fines. Son sustancias químicas, de origen natural o sintético, que actúan a través de los neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC), modificando la actividad mental, psiquismo, estado de conciencia, sensopercepción, psicomotricidad, afectividad y conducta del individuo.

El diazepam es uno de los medicamentos más empleados por la población, pues se prescriben para controlar la ansiedad, depresión e insomnio. Es una benzodiazepina de acción prolongada que presenta propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, sedantes, tranquilizante, relajantes musculares y amnésicas. Sus efectos están mediados por el aumento de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), el mayor neurotransmisor inhibitorio del cerebro. Este trabajo tiene como objetivo identificar las reacciones adversas medicamentosas del diazepam, los diversos factores de riesgos asociados al uso inapropiado en la terapéutica farmacológica de un individuo y las características de cada uno de ellos según el tipo de trastorno diagnosticado.

## **1.2. Objetivos**

### **Objetivo general:**

Identificar las reacciones adversas medicamentosas, por el uso de diazepam en pacientes internos de 18 - 60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Managua Agosto - Octubre 2010.

### **Objetivos específico**

1. Determinar las características demográficas (sexo y edad) de los pacientes internos de 18 - 60 años del pabellón 3 y 4 del Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”, tratados con diazepam.
2. Definir los tipos de trastorno afectivo bipolar que presentan los pacientes internos de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”.
3. Clasificar las reacciones adversas medicamentosas que con frecuencia presentan los pacientes de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”, tratados con diazepam.
4. Mencionar los factores de riesgos que inciden en la aparición de reacciones adversas medicamentosas por el uso de diazepam en los pacientes de los pabellones 3 y 4 del Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”.

### **1.3. Antecedentes**

No se encontró ningún antecedente relacionado con el problema planteado en la investigación. Se realizó una exhaustiva revisión de literatura: consultas bibliográficas, trabajos monográficos existentes en diferentes bibliotecas, en bases de datos tanto nacionales como internacionales y en buscadores virtuales.

## **1.4. Planteamiento del problema**

En los últimos sesenta años se han sintetizado un sin número de psicofármacos altamente eficaces y ampliamente utilizados en la práctica psiquiátrica, entre otros usos médicos. Uno de ellos es el diazepam, medicamento de selección para pacientes que cursan cuadros de ansiedad generalizada, insomnio, manía, psicosis aguda, convulsiones, trastornos, tensión post-traumática, temor nocturno, desórdenes del sueño y síndromes de abstinencia.

Este fármaco es prescrito en primera línea para pacientes con trastorno afectivo bipolar y está indicado como un coadyuvante en la terapia farmacológica de pacientes psiquiátricos, teniendo efectos de muy larga duración (hasta más de tres días). Pudiendo manifestarse reacciones adversas medicamentosas ante la presencia de factores de riesgo como: sexo, edad, polimedicación, patologías asociadas, periodo de tiempo del tratamiento, factores psicosociales, uso inapropiado, abuso y dependencia.

¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas que presentan los pacientes interno de 18 - 60 años, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en los pabellones 3 y 4. Por el uso de diazepam, en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Agosto 2010 - Marzo 2011?

## **1.5. Justificación**

El sistema de salud de Nicaragua no cuenta con un centro de farmacovigilancia que dé seguimiento a la utilización de medicamentos, detecte, evalúe y prevenga las reacciones adversas medicamentosas producidas por su administración, lo cual representa un grave riesgo para la salud del paciente en los servicios de hospitalización psiquiátrica. En el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”, el diazepam tiene un alto nivel de prescripciones en el tratamiento psicofarmacológico de los pacientes internos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar. Es por tanto el interés de realizar un estudio sobre las reacciones adversas medicamentosas del diazepam y los factores de riesgo que inciden en la aparición de efectos indeseados por el uso de este psicofármaco.

Los datos que se pretenden obtener con relación a este estudio sirvan de reflexión para el uso racional de este psicofármaco y sean tomados en consideración al aplicar una farmacoterapia de calidad en los pacientes internos atendidos en el hospital psiquiátrico de referencia nacional. Por lo anterior en esta investigación se proporciona información básica para futuros estudios acerca del tema en cuestión, contribuyendo al conocimiento sobre las reacciones adversas medicamentosas de este psicofármaco, del cual en este momento no se cuenta con datos específicos.

## **1.6. Hipótesis**

Los pacientes internos de 18 - 60 años, con diagnósticos de trastorno afectivo bipolar, de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Presentan reacciones adversas medicamentosas por el uso de diazepam, durante su estancia hospitalaria de Agosto 2010 - Marzo 2011.

# **APARTADO II**

## **Marco teórico**

## 2.1. Introducción a la farmacovigilancia

La farmacovigilancia estudia las reacciones adversas a medicamentos, especialmente las que pueden aparecer tras su comercialización. La farmacovigilancia tiene como objetivo identificar y valorar las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, establecer la relación causal, estimar el riesgo de la población expuesta al medicamento e identificar los factores que pueden aumentar ese riesgo.

La aplicación a la farmacovigilancia se inició en 1961 debido a los efectos teratógenos de la talidomida y ha detectado el síndrome del niño gris por cloranfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado durante el embarazo dietilestilbestrol, los efectos teratógenos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y la tromboembolia por anticonceptivos orales. Las consecuencias pueden ser la retirada de un medicamento peligroso o su utilización a dosis o en condiciones restringidas que reduzcan su toxicidad.

### 2.1.1. Estudios de farmacovigilancia.

- a) *Casos clínicos:* Describen casos aislados sobre la eficacia o toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa, pero no permiten establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras posibles explicaciones.
  
- b) *Series de casos:* Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil del efecto terapéutico o de la reacción adversa.

- c) Estudios de cohorte y caso-control:* Son estudios epidemiológicos observacionales en que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis.
- d) Metaanálisis:* Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento. También se utilizan como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudios de farmacoeconomía.
- e) Notificación voluntaria:* Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia en que participan más de 45 países. Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de baja incidencia ya que, al agrupar a un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. (*Anexo I*)
- f) Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados:* Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas y valorar cuantitativamente sospechas previas.
- g) Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción:* Consiste en identificar a los primeros 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento y pedirles que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa.

*h) Estudios de farmacovigilancia pos comercialización:* Las compañías farmacéuticas recogen las reacciones adversas que los prescriptores les comunican y las notifican al Sistema de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo.

*i) Fusión de registros clínicos:* Recoge en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extra hospitalario como hospitalario.<sup>1</sup>

### **2.1.2. Farmacovigilancia en Nicaragua**

En Nicaragua aún no contamos con un sistema de farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Algunos ejemplos son: el retiro de rofecoxib, para lo cual el MINSA envió comunicación a los actores involucrados (SILAIS, distribuidoras, medios de comunicación), el retiro de la fenilpropanolamina y las alertas a nivel internacional sobre las reacciones adversas del sildenafil, particularmente los problemas de ceguera.

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación y Acreditación de Medicinas y Alimentos del MINSA, con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de farmacovigilancia en el país, dado que es clara su utilidad y que

---

<sup>1</sup> Armijo, J. A. (1997). “*Farmacología clínica: objetivos y metodología*” cap. 11 (p. 177-202).

se cuenta con profesionales capacitados en el tema. Por otro lado permite ampliar el uso de algunos medicamentos que han demostrado una relación beneficio riesgo favorable como el caso de los antiparasitarios.

▪ **La farmacovigilancia en Nicaragua ayudaría a:**

- Recordar que se debe incluir al fármaco en todos los diagnósticos diferenciales.
- Conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos disponibles.
- Mejorar y ajustar los diagnósticos.
- Facilitar las acciones reguladoras.
- Garantizar a los consumidores que los medicamentos que consumen tienen una adecuada relación riesgo / beneficio y que el sistema de salud cumple con su responsabilidad de vigilar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados y no se limita únicamente a aprobar su comercialización.<sup>2</sup>

## **2.2. Introducción a las reacciones adversas medicamentosas**

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, éstas pueden:

- a) Aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación.
- b) Ser muy frecuentes o poco frecuentes.
- c) Ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica.
- d) Ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación.
- e) Ser triviales, graves o incluso mortales.

---

<sup>2</sup> Narváez, L., Fuentes, C., Mairena, F., Marchand, B., Berrios, C., Narváez, E., Quintero, D. (2005). “AIS-Nicaragua, COIME” Boletín No. 27 (Pág. 3-4).

Debe tenerse en cuenta además que el tipo de enfermedad producida por los fármacos es clínicamente indistinguible de la enfermedad no yatrógena, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello resulta útil mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, a fin de relacionar la introducción o retirada de un fármaco con la sintomatología que el paciente refiera. La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y, por la otra, de su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la atención del médico o del paciente; otras veces, por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar reacciones adversas. Las reacciones adversas medicamentosas es cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Para algunos, este término debería reservarse sólo para las reacciones peligrosas o muy molestas, que exigen reducir o suspender la administración.

Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos: las reacciones de tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p. ej., la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes orales), y las reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano). (*Anexo 2*)

### **2.2.1. Reacciones adversas medicamentosas mecanismos generales de producción.**

- **En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:**

- a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).

- b)** Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).
  
- c)** Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).
  
- d)** No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los enfermos. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. En otros casos, existe un factor farmacogenético que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).
  
- e)** Aparecen cuando coinciden la administración del fármaco con la existencia de una infección viral.
  
- f)** Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipos A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular.
  
- g)** Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipos A o B). Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.
  
- h)** Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipo A). Se trata de una

interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula.

- **En cuanto a los factores responsables de la aparición de reacciones adversas medicamentosas, se pueden diferenciar los siguientes:**

**a) No propios del fármaco:**

*α) Intrínsecos al enfermo:* edad, sexo, características genéticas que modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica, una tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

*β) Extrínsecos al paciente:* el propio médico y el ambiente.

**b) Propios del fármaco:**

*α) Debido a sus propiedades:* efectos secundarios, colaterales y efectos tóxicos del fármaco o su metabolito.

*β) Interacciones de fármacos.*

**c) Mal uso del fármaco.**

**2.2.2. Reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la dosis.**

Por lo general son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan:

## **1. Modificaciones farmacocinéticas.**

Algunos de estos factores son fisiológicos (p. ej., diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización), pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en los siguientes tipos de enfermos:

- a)* Enfermedad hepática
- b)* Enfermedad renal
- c)* Enfermedad cardíaca
- d)* Variaciones farmacogenéticas

## **2. Modificaciones farmacodinámicas.**

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto respecto a la unidad celular como en órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos.

### **2.2.3. Reacciones adversas medicamentosas no relacionadas con la dosis: mecanismos inmunológicos.**

Comprenden a las reacciones por hipersensibilidad que ocasionan alergia medicamentosa. Se destacan las siguientes:

- a)* No guardan relación con los efectos farmacológicos habituales del fármaco en cuestión.

- b) En general existe un período de latencia entre la primera vez que el enfermo se expone al fármaco y la aparición de la reacción.
- c) El efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves.
- d) La reacción desaparece al suspender la medicación.
- e) La reacción presenta la sintomatología característica de una reacción inmunológica:
  - α) Fiebre
  - β) Erupciones cutáneas de tipo muy diverso
  - γ) Alteraciones sanguíneas
  - δ) Angioedema
  - ε) Shock anafiláctico
  - ζ) Alteraciones respiratorias
  - η) Enfermedad del tejido conjuntivo
  - θ) Enfermedad del suero

#### **2.2.4. Reacciones adversas medicamentosas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos.**

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos; esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado. En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones:

## **1. Alteraciones farmacocinéticas**

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). Para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unos a muy baja y otros a muy alta. Esta diferencia tan acusada se debe a la presencia o la ausencia de una enzima determinada o a la presencia de formas enzimáticas distintas.

## **2. Alteraciones farmacodinámicas**

Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones de tipo B). El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco.<sup>3</sup>

### **2.3. Introducción a los trastornos del estado de ánimo**

Si bien en casi todos los problemas psiquiátricos se presenta cierto grado de alteración emocional, en los trastornos afectivos (del estado de ánimo) la esencia de la enfermedad es una regulación anómala de los sentimientos de tristeza y felicidad. Las más graves de estas afecciones son la depresión mayor y la depresión maniaca (la depresión mayor también se denomina “trastorno bipolar”, dado que estos pacientes experimentan episodios alternantes de depresión y euforia) la depresión, el más frecuente de los trastornos psiquiátricos importantes, tiene una incidencia vital del 10-23% en las mujeres y del 5-12% en los hombres.

---

<sup>3</sup> Cos, M. A., Flores, J. (1997) “*Reacciones adversas a los medicamentos*” cap. 9 (p. 155-164).

A los fines clínicos, la depresión (para distinguirla del duelo o la infelicidad neurótica) se define por un conjunto de criterios estándar. Además de una sensación anormal de tristeza, desesperación y sentimientos desoladores acerca del futuro (depresión en sí), estos criterios involucran una alteración de la alimentación y el control del peso; un sueño alterado (insomnio o hipersomnía), escasa concentración, culpa inapropiada y una disminución del interés sexual.

La cualidad personalmente abrumadora de la depresión mayor ha sido descrita de modo convincente por pacientes/autores como William Styron y por psicólogos afectados, entre ellos, Kay Jamison y Abraham Lincoln, quien durante un periodo de depresión escribió: *“Soy actualmente el más miserable de los hombres vivos. Si lo que siento se distribuyera por igual a toda la familia humana, no existiría un solo rostro alegre sobre la Tierra. No sé si alguna vez estaré mejor, tengo el horrible presentimiento de que jamás lo estaré. No puedo seguir viviendo así. Creo que debo morir o mejorar”*.

No hace muchas décadas, la depresión y la manía se consideraban trastornos que surgían de las circunstancias o la incapacidad neurótica para afrontar los problemas. En la actualidad se acepta universalmente que estos trastornos son alteraciones neurobiológicas. Entre las líneas de evidencia más fuertes para este consenso están los estudios de la herencia de estos trastornos.<sup>4</sup>

### **2.3.1. Trastorno afectivo bipolar**

Los trastornos bipolares (p. ej., trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado) implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores. (*Anexo 3*)

---

<sup>4</sup> PURVES, AUGUSTINE, FITZPATRICK, HALT, LAMANTIA, MCNAMARA, WILLIAMS. (2007) *“Neurociencia”* cap. 28. (p. 778-779).

- **Trastorno bipolar I:** se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores.
- **Trastorno bipolar II:** se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco.
- **Trastorno ciclotímico:** se caracteriza por al menos 2 años de numerosos períodos de síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio maníaco y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.
- **Trastorno bipolar no especificado:** se incluye para codificar trastornos con características bipolares que no cumplen criterios para ninguno de los trastornos bipolares específicos definidos (o síntomas bipolares sobre los que se tiene una información inadecuada o contradictoria).

### 2.3.2. Trastorno bipolar I

Hay seis criterios para el trastorno bipolar I

- Trastorno bipolar I, episodio maníaco único
- Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco
- Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco
- Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto
- Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo
- Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado

El trastorno bipolar I, episodio maníaco único, se utiliza para describir a los sujetos que están presentando un primer episodio de manía. Los demás criterios son empleados para especificar la naturaleza del episodio actual (o más reciente) en los sujetos que han tenido episodios afectivos recidivantes.

- 1. Características diagnósticas:** La característica esencial del trastorno bipolar I es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los sujetos también hayan presentado uno o más episodios depresivos mayores. Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducidos por sustancias (debido a los efectos directos de un medicamento) otros tratamientos somáticos de la depresión, una droga o la exposición a un tóxico, o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se tienen en cuenta para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar I.
  
- 2. Especificaciones:** Para describir el episodio maníaco, mixto o depresivo mayor actual, se pueden utilizar las siguientes especificaciones para el trastorno bipolar I:
  - Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total.
  - Con síntomas catatónicos.
  - De inicio en el posparto.
  
- 3. Síntomas y trastornos asociados:**
  - *Características descriptivas y trastornos mentales asociados:* El suicidio consumado se produce en el 10-15 % de los sujetos con trastorno bipolar I. Durante los episodios maníacos graves o con síntomas psicóticos pueden producirse agresiones a los hijos o al cónyuge y otros comportamientos violentos. Otros problemas asociados son ausencias escolares, fracaso escolar, fracaso laboral, divorcio y comportamiento antisocial episódico. Otros trastornos mentales asociados incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de angustia, fobia social y trastornos relacionados con sustancias.
  
- 4. Síntomas dependientes de la cultura, la edad y el sexo:** No hay datos que indiquen una incidencia diferencial del trastorno bipolar I en razón de la raza a que se pertenezca. Hay algunos indicios de que, en algunos grupos étnicos y en los sujetos más jóvenes, los clínicos pueden tener una tendencia a sobre diagnosticar la

esquizofrenia (en lugar de trastorno bipolar). Aproximadamente el 10-15 % de los adolescentes con episodios depresivos mayores recidivantes presentarán un trastorno bipolar I. Los episodios mixtos parecen ser más proclives a producirse en adolescentes y adultos jóvenes que en adultos mayores.

Algunos estudios epidemiológicos recientes realizados en Estados Unidos muestran que el trastorno bipolar I tiene una frecuencia prácticamente idéntica en varones y en mujeres (a diferencia del trastorno depresivo mayor que es más frecuente en mujeres). El sexo parece estar relacionado con el orden de aparición de los episodios maníacos y depresivos mayores.

En los varones es más probable que el primer episodio sea un episodio maníaco. En las mujeres es más probable que sea un episodio depresivo mayor. Las mujeres con trastorno bipolar I tienen un mayor riesgo de presentar episodios posteriores (a menudo psicóticos) en el período del posparto inmediato. Algunas mujeres tienen su primer episodio durante el período del posparto. La especificación de inicio en el posparto puede utilizarse para indicar que el comienzo del episodio se produjo en las primeras 4 semanas tras el alumbramiento. El período premenstrual puede asociarse con un empeoramiento de un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco ya existente.

- 5. Patrón familiar:** Los familiares biológicos de primer grado de las personas con un trastorno bipolar I presentan tasas aumentadas de trastorno bipolar I (4-24 %), trastorno bipolar II (1-5 %) y trastorno depresivo mayor (4-24 %).

### **2.3.3. Trastorno bipolar II**

- 1. Características diagnósticas:** La característica esencial del trastorno bipolar II es un curso clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco.

Los sujetos con un trastorno bipolar II puede que no consideren patológicos los episodios hipomaníacos, a pesar de que los demás se vean afectados por su comportamiento cambiante. Con frecuencia los sujetos, especialmente cuando se encuentran en pleno episodio depresivo mayor, no recuerdan los períodos de hipomanía, a no ser por mediación de los amigos o los familiares. La información de otras personas suele ser crucial para establecer el diagnóstico de un trastorno bipolar II.

**2. Especificaciones:** Pueden utilizarse las especificaciones siguientes para describir el episodio depresivo mayor actual de un trastorno bipolar II (o el episodio depresivo mayor más reciente si está actualmente en remisión sólo si es el tipo más reciente de episodio afectivo):

- Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total
- Crónico
- Con síntomas catatónicos
- Con síntomas melancólicos
- Con síntomas atípicos
- De inicio en el posparto

**3. Síntomas y trastornos asociados:**

- *Características descriptivas y trastornos mentales asociados:* El suicidio consumado (normalmente durante los episodios depresivos mayores) es un riesgo importante, ya que se da en el 10-15 % de las personas con trastorno bipolar II. Las ausencias escolares, el fracaso escolar o laboral y el divorcio pueden asociarse con el trastorno bipolar II. Los trastornos mentales asociados incluyen el abuso o la dependencia de sustancias, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de angustia, fobia social y trastorno límite de la personalidad.

- 4. Síntomas dependientes del sexo:** El trastorno bipolar II parece ser más frecuente en las mujeres que en los varones. Las mujeres con un trastorno bipolar II parecen tener un mayor riesgo de presentar episodios posteriores en el período inmediato al parto.
  
- 5. Patrón familiar:** Algunos estudios han indicado que los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con un trastorno bipolar II tienen unas tasas aumentadas de trastorno bipolar II, trastorno bipolar I y trastorno depresivo mayor en comparación con la población general.

#### **2.3.4. Trastorno ciclotímico**

- 1. Características diagnósticas:** La característica esencial del trastorno ciclotímico es una alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones que comprende numerosos períodos de síntomas y numerosos períodos de síntomas depresivos (Criterio A). Los síntomas hipomaniacos son insuficientes en número, gravedad, importancia o duración para cumplir los criterios para un episodio maníaco y los síntomas depresivos son insuficientes en número, gravedad, importancia o duración para cumplir los criterios para un episodio depresivo mayor.

Durante un período de 2 años (1 año para niños o adolescentes), todos los intervalos libres de síntomas tienen una duración inferior a 2 meses (Criterio B). El diagnóstico de trastorno ciclotímico sólo se establece si en el período inicial de 2 años de síntomas ciclotímicos no se presenta ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto (Criterio C). Después de los 2 años iniciales del trastorno ciclotímico, puede haber episodios maníacos o mixtos superpuestos al trastorno ciclotímico, en cuyo caso se diagnostican ambos trastornos, el ciclotímico y el trastorno bipolar I.

Igualmente, después de los 2 años iniciales del trastorno ciclotímico puede haber episodios depresivos mayores superpuestos al trastorno ciclotímico, en cuyo caso se diagnostican ambos trastornos, el ciclotímico y el trastorno bipolar II. No se

establece el diagnóstico si el patrón de las oscilaciones del estado de ánimo es atribuible a un trastorno esquizoafectivo o si está superpuesto a un trastorno psicótico como una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado (Criterio D), en cuyo caso los síntomas afectivos se consideran características asociadas al trastorno psicótico.

El trastorno del estado de ánimo tampoco ha de ser debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo) (Criterio E). Aunque algunas personas presentan una actividad especialmente buena durante alguno de los períodos de hipomanía, globalmente, como resultado de la alteración del estado de ánimo, tiene que haber malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (Criterio F).

El deterioro puede presentarse como resultado de los períodos prolongados de cambios cíclicos, y frecuentemente impredecibles, del estado de ánimo (p. ej., la persona puede ser considerada temperamental, malhumorada, impredecible, inconsistente o poco fiable).

## **2. Síntomas y trastornos asociados:**

- **Características descriptivas y trastornos mentales asociados.** Puede haber trastornos relacionados con sustancias y trastornos del sueño (p. ej., dificultades para iniciar y mantener el sueño).

**3. Síntomas dependientes de la edad y el sexo:** Frecuentemente, el trastorno ciclotímico empieza de forma temprana y algunas veces se considera que refleja una predisposición a otros trastornos del estado de ánimo (en especial los trastornos bipolares). En la población general el trastorno ciclotímico es aparentemente igual de frecuente en varones y en mujeres. En clínica, las mujeres con trastorno ciclotímico pueden ser más propensas a solicitar tratamiento que los varones.

**4. Patrón familiar:** El trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar I o bipolar II parecen ser más frecuentes entre los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con un trastorno ciclotímico que entre la población general. También puede haber un mayor riesgo familiar para los trastornos relacionados con sustancias.

### **2.3.5. Trastorno bipolar no especificado**

La categoría de trastorno bipolar no especificado incluye los trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar específico. Los ejemplos incluyen:

1. Alternancia muy rápida (en días) entre síntomas maníacos y síntomas depresivos que no cumplen el criterio de duración mínima para un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor.
2. Episodios hipomaníacos recidivantes sin síntomas depresivos intercurrentes.
3. Un episodio maníaco o mixto superpuesto a un trastorno delirante, una esquizofrenia residual o un trastorno psicótico no especificado.
4. Situaciones en las que el clínico ha llegado a la conclusión de que hay un trastorno bipolar, pero es incapaz de determinar si es primario, debido a enfermedad médica o inducido por una sustancia.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> DSM-IV. (1995) “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” (p.358-374).

## **2.4. Psicofármaco**

Los psicofármacos son sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central y alteran las vivencias y la conducta. A pesar de que a efectos de investigación como psicofármacos se incluirían todas las sustancias psicológicamente activas, entre ellas las conocidas como droga (heroína, cocaína, etc.), la moderna psicofarmacología se centra principalmente en los antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y en los estabilizadores del estado de ánimo, como sustancias terapéuticas.

Un problema fundamental con el que se encuentran estas terapias es el rechazo que muchas personas sienten hacia los medicamentos, no tanto por su consumo en sí, sino por la necesidad de muchos pacientes de tomar durante largos periodos de tiempo, e incluso por el resto de sus vidas. Sin embargo, en estos casos su prescripción es a menudo la única manera viable de tener el progreso de una enfermedad, de que el paciente logre mantener un funcionamiento normal adaptado a nuestra sociedad, y sobre todo, de reducir al mínimo posible (si no eliminar) su sufrimiento.

El uso de los medicamentos en el tratamiento de las psicosis es casi el mejor ejemplo para entender la necesidad y la importancia de las terapia farmacológicas. En otras ocasiones se prescriben estas sustancias de manera temporal. Una persona que haya vivido, o se encuentre ante una situación estresante, como la muerte de un ser querido, una catástrofe natural, una crisis vital (por ejemplo, divorcio o pérdida de empleo), o haya desarrollado una fobia o una depresión, puede beneficiarse del rápido alivio que proporcionan los medicamentos para después iniciar (o continuar), si así se cree conveniente, una psicoterapia.

Las psicoterapias se definen como tratamientos basados en la comunicación verbal y directa con el paciente y, a menudo, puede ser igual de afectivas que el tratamiento farmacológico, no obstante, su efecto terapéutico suele producirse a más largo plazo. Por otro lado, hay situaciones, como en casos agudos de manía o personas obsesivas compulsivas, en las que la psicoterapia puede ser contraproducente hasta que no se reduzcan los síntomas.

En muchas circunstancias, la prescripción de ambos tipos de terapia es la única manera de resolver de forma efectiva todos los aspectos de un problema. Por ejemplo, en los casos de una persona con un trastorno de pánico con agorafobia, los medicamentos serán esenciales para eliminar los ataques de pánico y una psicoterapia de conducta le ayudara a superar su agorafobia.<sup>6</sup>

## **2.5. Diazepam. (Anexo 4)**

### ▪ **Farmacía**

#### ▪ *Dilución.*

La dilución de inyectables de diazepam destinadas a su administración por infusión debe realizarse con gran precaución debido a problemas de precipitación. Deben seguirse las instrucciones de los fabricantes respecto al diluyente y las concentraciones de diazepam, y todas las soluciones deben prepararse inmediatamente antes de su administración.

#### ▪ *Incompatibilidades.*

Se ha descrito incompatibilidad entre el diazepam y otros fármacos. Los fabricantes de inyectables de diazepam (*Roche* y otros) han alertado del problema de su mezcla con otros fármacos.

### ▪ **Dependencia y retirada del fármaco**

El desarrollo de dependencia es habitual después de la administración regular de diazepam, incluso a dosis terapéuticas durante períodos cortos. La dependencia es particularmente probable en pacientes con antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas, y en pacientes con trastornos de la personalidad acusados. La administración de diazepam no debe, por tanto, interrumpirse de manera brusca después de un empleo habitual durante algunas semanas, sino que debe retirarse reduciendo gradualmente la dosis; el tiempo necesario para la retirada puede oscilar entre 4 semanas y 1 año o más.

---

<sup>6</sup> Shepard, M., Lader, M., Rodnight. (1972) “*Clinical psychopharmacology*” (p. 2-7).

▪ ***Síndrome de abstinencia por diazepam.***

El desarrollo de dependencia al diazepam no puede predecirse, pero se consideran factores de riesgo la dosis elevada, el empleo continuo y regular, la administración a pacientes con una personalidad dependiente o con antecedentes de dependencia a drogas o alcohol y el desarrollo de tolerancia. El mecanismo de dependencia del diazepam no se conoce con exactitud. Un posible mecanismo consiste en una deficiencia relativa de la actividad funcional del ácido  $\gamma$ -aminobutírico que origina un descenso de los receptores del GABA.

Los síntomas del síndrome de abstinencia al diazepam consisten en ansiedad, depresión, alteración de la concentración, insomnio, cefalea, mareos, acúfenos, pérdida de apetito, temblor, sudoración, irritabilidad, trastornos de la percepción como hipersensibilidad a estímulos físicos, visuales y auditivos, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones, hipertensión sistólica leve, taquicardia e hipotensión ortostática.

Entre los síntomas más raros y graves se incluyen calambres musculares, psicosis paranoicas o de confusión, convulsiones, alucinaciones y un estado similar al delirium tremens. Durante algunas semanas después de interrumpir un tratamiento con diazepam, pueden producirse interrupciones del sueño, sueños muy intensos y un incremento de la fase REM del sueño.

El síndrome de abstinencia se caracteriza por su inicio, por el desarrollo de nuevos síntomas y por una intensidad máxima seguida de la resolución. El inicio del síndrome de abstinencia depende de la semivida del fármaco y de sus metabolitos. Los problemas de dependencia por diazepam han hecho tomar conciencia de la importancia de la prevención para una utilización óptima y una cuidadosa selección del paciente.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Marriott S, Tyrer P Benzodiazepine dependence: avoidance and withdrawal. Drug Safety 1993; 9: 93- 103.

El Committee on Safety of Medicines del RU ha recomendado que el diazepam se reserve para el tratamiento de corta duración (sólo 2 a 4 semanas) de la ansiedad grave, incapacitante o que somete al individuo a una angustia inaceptable o enfermedad psicosomática, orgánica o psicótica a corto plazo. Estas recomendaciones son similares a las del Royal College of Psychiatrists del RU.

Debe estimularse la retirada del diazepam a largo plazo. Debe brindarse al paciente apoyo profesional y familiar, y puede ser útil una psicoterapia conductista. Algunos pacientes pueden necesitar el ingreso en un centro especializado. Debe reducirse paulatinamente la dosis ya que la retirada brusca del diazepam puede ocasionar síntomas importantes de abstinencia.

El *British National Formulary* considera que el diazepam pueden retirarse por etapas a razón de aproximadamente una octava parte de la dosis diaria cada 15 días (entre una décima y una cuarta parte de la dosis). No existen estudios comparativos sobre la eficacia de varias pautas de retirada y en la práctica el protocolo debe escogerse de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los especialistas clínicos suelen aprobar el cambio de posología del paciente a una dosis equivalente de diazepam administrada por la noche, y en el RU se han recomendado las siguientes dosis aproximadamente equivalentes a 5 mg de diazepam:

- Clordiazepóxido, 15 mg
- Loprazolam, de 0,5 a 1 mg
- Lorazepam, 500 µg
- Lormetazepam, de 0,5 a 1 mg
- Nitrazepam, 5 mg
- Oxazepam, 15 mg
- Temazepam, 10 mg

La dosis diaria de diazepam puede, posteriormente, reducirse por etapas, de 0,5 a 2,5 mg a intervalos de 15 días. Si aparecen síntomas de abstinencia molestos, debe mantenerse la dosis durante un período más prolongado antes de la siguiente reducción; debe evitarse, en la medida de lo posible, un incremento de la dosis. Es preferible llevar a cabo la reducción de forma lenta. El tiempo requerido para la retirada puede variar entre 4 semanas y 1 año o más.

El tratamiento complementario debe, en general, evitarse, si bien podría administrarse un  $\beta$ -bloqueante para la hiperactividad simpática y un antidepresivo para la depresión clínica. Los fármacos antipsicóticos pueden agravar los síntomas. La sintomatología suele mejorar después de la retirada, pero se ha descrito que el síndrome de abstinencia puede durar algunas semanas o meses. Puede ser necesario un apoyo continuo durante el primer año después de la retirada, para prevenir la recaída.<sup>8 9 10</sup>

▪ **Reacciones adversas medicamentosas del diazepam**

Somnolencia, sedación, debilidad muscular y ataxia son los efectos adversos más frecuentes del diazepam. Éstos disminuyen al continuar la administración y se producen como consecuencia de la depresión del SNC. Entre los efectos menos frecuentes se incluyen vértigo, cefalea, confusión, depresión, dificultad en el habla o disartria, alteraciones de la libido, temblor, trastornos visuales, retención o incontinencia urinaria, trastornos gastrointestinales, cambios en la salivación y amnesia.

---

<sup>8</sup> Committee on Safety of Medicines Benzodiazepines, dependence and withdrawal symptoms. Current Problems 21 1988.

<sup>9</sup> Royal College of Psychiatrists Benzodiazepines and dependence: a college statement. Bull R Coll Psychiatrists 1988; 12: 107–8.

<sup>10</sup> DoH. Drug misuse and dependence: guidelines on clinical management. London: The Stationery Office, 1999.

Algunos pacientes pueden experimentar una excitación paradójica que podría conducir a la hostilidad, la agresión y la desinhibición. Rara vez se han notificado reacciones como ictericia, trastornos herméticos e hipersensibilidad. En ocasiones puede producirse depresión respiratoria e hipotensión a dosis elevadas y en administración parenteral.

Con algunas formulaciones de diazepam en administración intravenosa puede producirse dolor y tromboflebitis; también se han producido incrementos de los valores de las enzimas hepáticas. Una sobredosificación puede producir depresión del SNC y coma o excitación paradójica. Sin embargo, la muerte es poco frecuente cuando el fármaco se administra solo.

▪ ***Efectos sobre la función endocrina.***

Se ha observado galactorrea con concentraciones séricas normales de prolactina en 4 mujeres que tomaban diazepam. Se ha descrito ginecomastia en un hombre que tomaba 140 mg/día de diazepam y en 5 hombres que tomaban 30 mg/día de diazepam. En este último grupo, se observó un incremento de la concentración sérica de estradiol. Sin embargo, también se observó un aumento de la concentración plasmática de testosterona en varones que tomaban de 10 a 20 mg/día de diazepam durante 2 semanas.<sup>11 12 13</sup>

▪ ***Efectos sobre la función mental.***

Los efectos del diazepam sobre la función psicomotora en las pruebas de laboratorio no se extrapolan fácilmente a la situación clínica. Se ha expresado una cierta preocupación por los posibles efectos a largo plazo sobre el cerebro del diazepam. Un estudio detallado mostró que el rendimiento en actividades que implicaban una capacidad visual-espacial y una atención sostenida era malo en pacientes que tomaban dosis elevadas de diazepam durante largos períodos de tiempo.

---

<sup>11</sup> Moerck HJ, Magelund G Gynaecomastia and diazepam abuse. Lancet 1979; i: 1344-5.

<sup>12</sup> Bergman D, *etal.* Increased oestradiol in diazepam related gynaecomastia. Lancet 1981; ii: 12256.

<sup>13</sup> Arguelles AE, Rosner J Diazepam and plasma-testosterone levels. Lancet 1975; ii: 607.

En general no hay indicios de alteración de las funciones intelectuales como la memoria, la flexibilidad y el tiempo de reacción simple. Los autores no pudieron extraer conclusiones sobre el efecto de la retirada del diazepam sobre estos cambios. Un estudio en 17 usuarios a largo plazo de diazepam ha indicado un incremento del tamaño del ventrículo cerebral que depende de la dosis de fármaco. Se han descrito fantasías sexuales en mujeres sedadas con diazepam o midazolam administrado por vía intravenosa. Ello parece estar relacionado con la dosis de fármaco.<sup>14 15</sup>

▪ ***Efectos sobre la función sexual.***

El diazepam no tienen efectos directos sobre la erección o la eyaculación, pero sus efectos sedantes podrían reducir la excitación sexual y producir impotencia en algunos pacientes. Y a la inversa, la función sexual puede mejorar cuando está alterada por la ansiedad. Se ha notificado un incremento de la libido y de la función orgásmica en 2 mujeres tras la retirada del diazepam después de un largo período.<sup>16</sup>

▪ ***Efectos sobre el hígado.***

Se describen los casos de ictericia colestásica en un paciente y necrosis focal hepática con colestasis intracelular en otro paciente debidos al empleo de diazepam.<sup>17</sup>

▪ ***Efectos sobre la musculatura esquelética.***

En un artículo relativo a 2 pacientes que desarrollaron rabdomiólisis secundaria a una hiponatremia, se sugirió que el empleo de diazepam podría haber contribuido a la rabdomiólisis. De 8 casos de rabdomiólisis con hiponatremia, 5 habían tomado diazepam.<sup>18</sup>

---

<sup>14</sup> Woods JH, *et al.* Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol Rev* 1987; 39: 251-413.

<sup>15</sup> Brahams D Benzodiazepine sedation and allegations of sexual assault. *Lancet* 1989; i: 1339-40.

<sup>16</sup> Nutt D, *et al.* Increased sexual function in benzodiazepine withdrawal. *Lancet* 1986; ii: 1101-2.

<sup>17</sup> Jick H, *et al.* Drug-induced liver disease. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 359-64.

<sup>18</sup> Fernández-Real JM, *et al.* Hyponatremia and benzodiazepines result in rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1200-1.

▪ ***Efectos sobre los ojos.***

Se produjo una opacificación marrón del cristalino en un matrimonio que estuvo tomando 5 mg/día de diazepam o más, por vía oral, durante varios años.<sup>19</sup>

▪ ***Efectos sobre la piel.***

Un análisis realizado por el Boston Collaborative Drug Surveillance Program con 15.438 pacientes hospitalizados entre 1975 y 1982 identificó 2 casos de reacciones alérgicas cutáneas atribuidas al diazepam entre los 4.707 pacientes que recibieron el fármaco. Según estos resultados, se calculó una tasa de 0,4/1.000 pacientes que recibieron el fármaco.<sup>20</sup>

▪ ***Efectos sobre el sistema nervioso.***

Se han descrito casos aislados de síntomas extrapiramidales en pacientes que tomaban diazepam. El diazepam se ha empleado en el tratamiento de estos síntomas inducidos por antipsicóticos.<sup>21</sup>

▪ ***Efectos sobre la temperatura corporal.***

Estudios realizados en individuos sanos indican que el diazepam puede reducir la temperatura corporal. Después de la administración de una sola dosis de 10 mg de diazepam por vía oral a 11 individuos, la temperatura corporal tras exposición al frío disminuyó a 36,93 °C en comparación con los 37,08 °C tras exposición sin administrar el fármaco.<sup>22 23</sup>

---

<sup>19</sup> Pau H Braune scheibenförmige Einlagerungen in die Linse nach Langzeitgabe von Diazepam (Valium). Klin Monatsbl Augenheilkd 1985; 187: 219-20.

<sup>20</sup> Bigby M, *et al* Drug-induced cutaneous reactions. JAMA 1986; 256: 3358-63.

<sup>21</sup> Rosenbaum AH, De La Fuente JR Benzodiazepines and tardive dyskinesia. Lancet 1979; ii: 900.

<sup>22</sup> Matsukawa T, *et al.* I.M. midazolam as premedication produces a concentration-dependent decrease in core temperature in male volunteers. Br J Anaesth 1997; 78: 396-9.

<sup>23</sup> Martin SM The effect of diazepam on body temperature change in humans during cold exposure. J Clin Pharmacol 1985; 25: 611-13.

▪ **Hipersensibilidad.**

Las reacciones de hipersensibilidad, entre ellas la anafilaxia, son muy raras tras la administración de diazepam. Las reacciones se han atribuido al aceite de ricino polietoxilado utilizado como vehículo en las formulaciones parenterales. También se ha notificado una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 a una formulación del diazepam en forma de emulsión lipídica.<sup>24 25</sup>

▪ **Reacciones locales.**

Se ha descrito isquemia y gangrena tras una inyección intraarterial accidental de diazepam. Los síntomas no aparecen hasta varios días después del episodio. De forma similar, también pueden retrasarse el dolor y la tromboflebitis tras la administración intravenosa. Las reacciones locales tras la inyección intravenosa se han atribuido al vehículo y se han observado más a menudo cuando el diazepam se administra en forma de solución de propilenglicol que cuando se administra en aceite de ricino polietoxilado.<sup>26 27</sup>

La administración de diazepam en forma de emulsión de aceite de soja y agua se ha relacionado con una baja incidencia de reacciones locales. El dolor y la flebitis también pueden estar causados por la precipitación de diazepam en el lugar de la infusión. El espasmo arterial experimentado por un paciente al que se administró diazepam por vía intravenosa probablemente fue acusado por la presión originada por la hinchazón del brazo inflamado, lo que ocasionó una extravasación del diazepam fuera de la vena y hacia la arteria radial. También se ha observado irritación tras la administración rectal de diazepam.<sup>28 29 30</sup>

---

<sup>24</sup> Hüttel MS, *et al.* Complement-mediated reactions to diazepam with Cremophor as solvent (Stesolid MR). Br J Anaesth 1980; 52: 77-9.

<sup>25</sup> Deardon DJ, Bird GLA Acute (type 1) hypersensitivity to iv Diazemuls. Br J Anaesth 1987; 59: 391.

<sup>26</sup> Rees M, Dormandy J Accidental intra-arterial injection of diazepam. BMJ 1980; 281: 289-90.

<sup>27</sup> Olesen AS, Hüttel MS Local reactions to iv diazepam in three different formulations. Br J Anaesth 1980; 52: 609-11.

<sup>28</sup> Hussey EK, *et al.* Correlation of delayed peak concentration with infusion-site irritation following diazepam administration. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 678-80.

<sup>29</sup> Ng Wing Tin L, *et al.* Arterial spasm after administration of diazepam. Br J Anaesth 1994; 72: 139.

<sup>30</sup> Hansen HC, *et al.* Local irritation after administration of diazepam in a rectal solution. Br J Anaesth 1989; 63: 287-9.

▪ ***Sobredosificación.***

La afectación de la conciencia es bastante rápida en la intoxicación por diazepam. Es raro que se produzca coma profundo u otras manifestaciones de depresión grave de las funciones vitales del cerebro; es más frecuente el estado de adormecimiento del cual puede despertarse temporalmente al paciente tras un estímulo apropiado. Generalmente, suele producirse cierta depresión respiratoria, y el ritmo cardíaco se mantiene normal en ausencia de anoxia o hipotensión grave.

Dado que la tolerancia del diazepam se desarrolla rápidamente, la conciencia se recupera a pesar de que la concentración en sangre sea superior a la que induce el coma. En la fase de recuperación tras una sobredosificación aguda, puede producirse ansiedad e insomnio mientras que en pacientes que han sido previamente usuarios crónicos puede producirse un síndrome de abstinencia típico, posiblemente con convulsiones.<sup>31</sup>

▪ **Tratamiento de las reacciones adversas medicamentosas del diazepam**

El tratamiento de una sobredosificación por diazepam es, generalmente, sintomático y de apoyo. Puede administrarse carbón adsorbente a los pacientes que han tomado más de 1 mg/kg de diazepam (o su equivalente) y que acudan antes de 1 h. Generalmente no se recomienda el lavado gástrico en casos de sobredosificación únicamente de benzodiazepinas

Rara vez se requiere el antagonista específico de las benzodiazepinas, el flumazenil; si se utiliza, es esencial la supervisión de un experto, ya que pueden producirse reacciones adversas medicamentosas graves en pacientes con dependencia a las benzodiazepinas. Debe utilizarse con extrema precaución en sobredosificación por múltiples fármacos o en el diagnóstico diferencial de casos no claros de sobredosificación.

---

<sup>31</sup> Ashton CH, *et al.* Drug-induced stupor and coma: some physical signs and their pharmacological basis. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1989; 8: 1-59.

▪ **Precauciones**

La administración de diazepam debe evitarse en pacientes con depresión preexistente del SNC o en caso de coma, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria aguda o apnea del sueño y debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Debe administrarse con cuidado a personas ancianas o pacientes débiles que puedan ser más propensos a desarrollar reacciones adversas medicamentosas. Se requiere precaución en pacientes con debilidad muscular o alteraciones hepáticas o renales. Los efectos sedantes del diazepam son más acusados durante los primeros días de la administración.

El diazepam no se recomienda para el tratamiento de las psicosis crónicas o para estados fóbicos u obsesivos. La desinhibición inducida por el diazepam puede precipitar el suicidio o el comportamiento agresivo y no debe, por tanto, emplearse como único fármaco en el tratamiento de la depresión o de la ansiedad asociada con depresión; debe utilizarse también con precaución en pacientes con trastornos de personalidad. En casos de pérdida de un ser querido, la adaptación psicológica puede resultar inhibida por el diazepam.

Tras el empleo regular de diazepam la dependencia caracterizada por el síndrome de abstinencia puede desarrollarse incluso a dosis terapéuticas y durante cortos períodos. El diazepam debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o adicción farmacológica, por su riesgo de dependencia. Dado que puede producirse hipotensión y apnea cuando el diazepam se administra por vía intravenosa, se ha recomendado utilizar esta vía únicamente cuando se disponga de los medios para revertir la depresión respiratoria con respiración asistida. Los pacientes deben permanecer en posición supina bajo supervisión médica durante como mínimo 1 h después de la inyección intravenosa.

▪ **Administración**

▪ **Intravenosa.**

Advertencia sobre la posibilidad de que el empleo prolongado de una dosis elevada de preparaciones de diazepam para infusión intravenosa que contenga alcohol bencílico puede producir una intoxicación por alcohol bencílico.<sup>32</sup>

▪ **Alteración hepática.**

Estudios sobre la farmacocinética del diazepam en pacientes con trastornos hepáticos sugirieron que el metabolismo oxidativo se ve alterado, lo que ocasiona un incremento de la semivida y una reducción del aclaramiento. En estos casos se requiere, generalmente, una disminución de la dosis.<sup>33 34</sup>

▪ **Ancianos.**

La edad avanzada puede alterar la distribución, eliminación y aclaramiento del diazepam. El aclaramiento metabólico del diazepam metabolizadas principalmente por oxidación tiende a reducirse, aunque no ocurre así en aquellas biotransformadas mediante conjugación con glucurónido o nitrorreducción.

La prolongación de la semivida en pacientes ancianos puede deberse a esta disminución del aclaramiento o a un incremento del volumen de distribución. La consecuencia clínica de estos cambios depende de factores como la pauta de dosificación y la amplitud de la extracción de primer paso hepático.

Sin tener en cuenta los cambios farmacocinéticos, los ancianos pueden mostrar una mayor sensibilidad a dosis elevadas de diazepam. La alteración de la memoria, la función cognitiva, la capacidad psicomotora y la desinhibición de la conducta pueden ser más frecuentes que en individuos jóvenes.

---

<sup>32</sup> López-Herce J, *et al.* Benzyl alcohol poisoning following diazepam intravenous infusion. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 632.

<sup>33</sup> Branch RA, *et al.* Intravenous administration of diazepam in patients with chronic liver disease. *Gut* 1976; 17: 975-83.

<sup>34</sup> Klotz U, *et al.* Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 430-6.

El resultado de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del diazepam en los pacientes ancianos es que las reacciones adversas medicamentosas pueden ser mucho más frecuentes y normalmente se requieren dosis menores.

En un estudio epidemiológico realizado en individuos de edad igual o superior a 65 años, se observó una mayor incidencia de fracturas de cadera en los usuarios habituales de benzodiazepinas de acción prolongada (*clordiazepóxido*, *clorazepato*; *diazepam* y *flurazepam*), pero no en los usuarios de fármacos de acción corta (*alprazolam*, *bromazepam*, *lorazepam*, *oxazepam* y *triazolam*).

También existe mayor riesgo con el empleo de asociaciones de dos o más benzodiazepinas. No obstante, si la administración de una benzodiazepina resulta necesaria en pacientes ancianos, es preferible administrar una de acción corta.<sup>35 36</sup>

▪ **Disfunción renal.**

Aunque la unión del diazepam a las proteínas plasmáticas se redujo en 8 pacientes con insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento del fármaco no unido a proteínas tras una dosis intravenosa aislada no mostró una variación significativa.<sup>37</sup>

▪ **Resaca.**

La acumulación en el organismo de benzodiazepinas de acción prolongada es mayor que con las de semivida corta. Aunque ello en principio puede causar un incremento de la sedación diurna y una disminución del rendimiento (resaca) después de una dosis hipnótica, esta sencilla relación no siempre se ha observado en la práctica.<sup>38</sup>

---

<sup>35</sup> Greenblatt DJ, *et al.* Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly: therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 165-77 and 262-73.

<sup>36</sup> Herings RMC, *et al.* Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures: dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1801-7.

<sup>37</sup> Ochs HR, *et al.* Diazepam kinetics in patients with renal insufficiency or hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 829-32.

<sup>38</sup> Greenblatt DJ, *et al.* Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med* 1990; 88 (suppl 3A): 18S-24S.

▪ ***Trastornos del aparato respiratorio.***

El diazepam puede afectar al control de la ventilación durante el sueño, lo que puede empeorar la apnea del sueño u otros trastornos de la respiración relacionados con el sueño, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca. Entre los factores de riesgo de apnea de sueño, que a menudo permanecen sin diagnosticar, se incluyen la edad avanzada, la obesidad, el sexo masculino, la posmenopausia en mujeres y los antecedentes de ronquidos fuertes.<sup>39</sup>

▪ ***Trastornos del sistema nervioso.***

El diazepam puede reducir la presión de perfusión cerebral y la oxigenación sanguínea de tal forma que podrían producir una lesión neurológica irreversible en pacientes con lesión cerebral. Como consecuencia, deben administrarse con suma precaución a dichos pacientes. Su empleo debe evitarse en el control de las convulsiones en pacientes con lesión cerebral y otras lesiones neurológicas agudas, puesto que estos pacientes pueden ser tratados de forma eficaz con fenitoína.<sup>40 41</sup>

▪ ***Epilepsia.***

Se han descrito casos de exacerbación paradójica de las convulsiones en pacientes con epilepsia, debido al diazepam.<sup>42</sup>

▪ **Interacciones**

Puede producirse un incremento de la sedación o una depresión respiratoria o cardiovascular si se administra diazepam con otros fármacos depresores del SNC, entre ellos el alcohol, antidepresivos, antihistamínicos, antipsicóticos, anestésicos generales, otros hipnóticos o sedantes y analgésicos opiáceos.

---

<sup>39</sup> Guillemínault C Benzodiazepines, breathing, and sleep. *Am J Med* 1990; 88 (suppl 3A): 25S-28S.

<sup>40</sup> Eldridge PR, Punt JAG Risks associated with giving benzodiazepines to patients with acute neurological injuries. *BMJ* 1990; 300: 1189-90.

<sup>41</sup> Papazian L, *et al.* Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 1993; 71: 267-71.

<sup>42</sup> Prior PF, *et al.* Intravenous diazepam. *Lancet* 1971; 2: 434-5.

El efecto sedante del diazepam puede también incrementarse con cisaprida. También pueden producirse reacciones adversas medicamentosas debido a la administración simultánea de otros fármacos que interfieran con el metabolismo del diazepam. El diazepam se metaboliza principalmente por oxidación microsómica hepática, pueden ser más sensibles a cambios en su farmacocinética que los que se eliminan principalmente por glucuronoconjugación.

▪ **Analgésicos.**

El *paracetamol* produjo un cambio no significativo en la concentración plasmática de diazepam o su principal metabolito, y sólo cambios insignificantes de la concentración en orina, en 4 individuos sanos. El diazepam puede emplearse con analgésicos opiáceos en anestesia o pautas analgésicas. Cabe esperar un efecto sedante aditivo. El tratamiento previo con  *morfina* o *petidina* disminuye la velocidad de absorción oral del diazepam. Esto se atribuye al efecto de los analgésicos opiáceos sobre la motilidad gastrointestinal. El dextropropoxifeno prolongó la semivida del diazepam en individuos sanos.<sup>43 44</sup>

▪ **Antibacterianos.**

Se ha observado que el ciprofloxacino reduce el aclaramiento de diazepam y prolonga su semivida terminal, aunque las pruebas psicométricas no muestran ningún cambio en la farmacodinamia del diazepam. Se ha descrito que la *isoniazida* incrementa la semivida de una dosis única de diazepam en individuos sanos. En cambio, la *rifampicina* disminuye la semivida del diazepam, mientras que el *etambutol* no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética del diazepam. En pacientes en tratamiento por tuberculosis con una combinación de isoniazida, rifampicina y etambutol, la semivida de una dosis aislada de diazepam se redujo y su aclaramiento se incrementó. Por tanto, el efecto inductor enzimático de la rifampicina parece predominar sobre el efecto inhibidor de la isoniazida.<sup>45</sup>

---

<sup>43</sup> Mulley BA, *et al.* Interactions between diazepam and paracetamol. *J Clin Pharm* 1978; 3: 25-35.

<sup>44</sup> Tverskoy M, *et al.* Midazolam-morphine sedative interaction in patients. *Anesth Analg* 1989; 68: 282-5.

<sup>45</sup> Kamali F, *et al.* The influence of steady-state ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of diazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 365-7.

▪ **Anticoagulantes.**

La unión plasmática de diazepam y del desmetildiazepam se redujo y la concentración del fármaco se incrementó inmediatamente después de la administración intravenosa de *heparina*. Las benzodiazepinas generalmente no interactúan con los anticoagulantes orales, aunque se han descrito casos raros de alteraciones en la actividad anticoagulante.<sup>46</sup>

▪ **Anticonceptivos orales.**

Algunos estudios realizados con alprazolam, clordiazepóxido y diazepam sugieren que los anticonceptivos orales pueden inhibir la biotransformación de las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación. Se observó que la alteración del sistema psicomotor causado por el diazepam por vía oral era mayor durante la pausa menstrual que durante los 21 días de tratamiento anticonceptivo oral del ciclo. Esto se debe probablemente al efecto de anticonceptivos orales sobre la absorción del diazepam.<sup>47 48</sup>

▪ **Antidepresivos.**

Se recomienda reducir la dosis de diazepam cuando se administra con *fluvoxamina*, ya que el empleo simultáneo puede provocar un aumento al doble de la concentración plasmática de diazepam. Puesto que la concentración plasmática de diazepam parece resultar afectada por la fluvoxamina. La fluoxetina presenta un efecto similar al del diazepam, pero la concentración plasmática del metabolito activo del diazepam, el desmetildiazepam, se redujo y se consideró que el efecto total era probablemente menor.<sup>49 50</sup>

---

<sup>46</sup> Routledge PA, *et al* Diazepam and N-desmethyldiazepam redistribution after heparin. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 528-32.

<sup>47</sup> Abernethy DR, *et al*. Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. N Engl J Med 1982; 306: 791-2.

<sup>48</sup> Ellinwood EH, *et al*. Effects of oral contraceptives on diazepam-induced psychomotor impairment. Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 360-6.

<sup>49</sup> Perucca E, *et al*. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 471-6.

<sup>50</sup> Lemberger L, *et al*. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 412-19.

▪ **Antiepilépticos.**

La carbamazepina, el *fenobarbital* y la *fenitoína* son inductores de enzimas hepáticas del metabolismo de los fármacos. Sin embargo, en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con estos fármacos el metabolismo de las benzodiazepinas puede incrementarse. Se ha observado que el *valproato sódico* desplaza al diazepam de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.<sup>51</sup>

▪  **$\beta$ -Bloqueantes.**

El *propranolol* puede inhibir el metabolismo del diazepam, el *metoprolol* puede inhibir hasta cierto punto el metabolismo del diazepam aunque en algunos casos es poco probable que los efectos sobre la farmacodinamia y la farmacocinética tengan un significado clínico. No se ha observado una interacción farmacocinética entre el *atenolol* y el diazepam.<sup>52 53</sup>

▪ **Disulfiram.**

Datos indicativos en individuos sanos y alcohólicos muestran que el tratamiento crónico con disulfiram puede inhibir el metabolismo del diazepam y conducir a una semivida prolongada y a una reducción del aclaramiento.<sup>54</sup>

▪ **Fármacos gastrointestinales.**

Dosis aisladas de diazepam administradas a individuos sanos, han demostrado que la *cimetidina* puede inhibir el metabolismo hepático del diazepam. El aclaramiento del diazepam suele disminuir y la semivida se prolonga. La absorción del diazepam administrado por vía oral resulta más rápida tras la administración intravenosa de *metoclopramida*. Ello se explica por el aumento de la motilidad del aparato digestivo. También se observó que la *cisaprida* puede acelerar la absorción de diazepam.

---

<sup>51</sup> Dhillon S, Richens A Valproic acid and diazepam interaction in vivo. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 553-60.

<sup>52</sup> Ochs HR, et al. Propranolol interactions with diazepam, lorazepam, and alprazolam. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 451-5.

<sup>53</sup> Hawksworth G, et al. Diazepam/B-adrenoceptor antagonist interactions. Br J Clin Pharmacol 1984; 17: 69S-76S.

<sup>54</sup> MacLeod SM, et al. Interaction of disulfiram with benzodiazepines. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 583-9.

El omeprazol inhibe el metabolismo del diazepam de forma similar a la cimetidina. El omeprazol disminuye el aclaramiento y prolonga la semivida de eliminación del diazepam. Además, disminuye tanto la formación como la eliminación del desmetildiazepam. Estos efectos son mayores en los metabolizadores rápidos que en los metabolizadores lentos del omeprazol y también difiere según los grupos étnicos. La importancia clínica de esta interacción queda por determinar.<sup>55 56</sup>

▪ ***Penicilamina.***

Flebitis relacionada con la administración intravenosa de diazepam que se resolvió al aplicar calor local, pero volvió a manifestarse en dos ocasiones, después de la administración oral de penicilamina.<sup>57</sup>

▪ ***Relajantes del músculo liso.***

La *papaverina* administrada por vía intracavernosa produjo una erección prolongada en 2 pacientes que habían recibido diazepam por vía intravenosa como ansiolítico antes de la administración de papaverina.<sup>58</sup>

▪ ***Tabaco.***

El Boston Collaborative Drug Surveillance Program informó que la somnolencia es una reacción adversa medicamentosa del diazepam, menos frecuente en los fumadores que en los no fumadores. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos están divididos entre los que muestran que fumar induce el metabolismo hepático de las benzodiazepinas y los que no muestran efectos sobre la farmacocinética de las benzodiazepinas.<sup>59</sup>

---

<sup>55</sup> Bateman DN The action of cisapride on gastric emptying and the pharmacokinetics of oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 205-8.

<sup>56</sup> Andersson T, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 51-4.

<sup>57</sup> Brandstetter RD, et al Exacerbation of intravenous diazepam-induced phlebitis by oral penicillamine. *BMJ* 1981; 283: 525.

<sup>58</sup> Vale JA, et al. Papaverine, benzodiazepines, and prolonged erections. *Lancet* 1991; 337: 1552.

<sup>59</sup> Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med* 1973; 288: 277-80.

▪ **Xantinas.**

Se ha descrito que la *aminofilina* administrada por vía intravenosa anula el efecto de sedación del diazepam administrado por vía intravenosa, aunque no siempre de forma completa ni de forma tan eficaz como el flumazenil. El mecanismo de interacción postulado es el bloqueo de los receptores de la adenosina por la aminofilina.

Se puede suponer que las *bebidas que contienen xantinas* disminuyen la somnolencia producida por las benzodiazepinas a causa de sus efectos estimulantes sobre el SNC y su capacidad por inducir las enzimas hepáticas que metabolizan al fármaco. Sin embargo, la disminución de la somnolencia sólo se observó en algunas ocasiones, y los efectos de las xantinas pueden reducirse con el consumo simultáneo de grandes cantidades de tabaco.<sup>60 61 62</sup>

▪ **Farmacocinética**

El diazepam se absorbe rápida y completamente en el aparato digestivo. La concentración plasmática máxima se obtiene al cabo de 30 a 90 min de la administración oral. El diazepam se absorbe rápidamente tras la administración de una solución rectal. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 10 a 30 min, pero resulta menor a las alcanzadas tras administración intravenosa.

La absorción tras administración intramuscular puede resultar irregular y puede obtenerse una concentración plasmática máxima inferior a la obtenida tras administración oral. El diazepam es altamente liposoluble y atraviesa la barrera hematoencefálica. Actúa rápidamente sobre el cerebro y sus efectos iniciales disminuyen con rapidez al redistribuirse en los depósitos de grasa y los tejidos.

---

<sup>60</sup> Arvidsson SB, *et al.* Aminophylline antagonises diazepam sedation. *Lancet* 1982; ii: 1467.

<sup>61</sup> Sibai AN, *et al.* Comparison of flumazenil with aminophylline to antagonise midazolam in elderly patients. *Br J Anaesth* 1991; 66: 591-5.

<sup>62</sup> Downing RW, Rickels K Coffee consumption, cigarette smoking and reporting of drowsiness in anxious patients treated with benzodiazepines or placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 398-408.

El diazepam tiene una semivida bifásica, que cuenta con una fase inicial rápida de distribución seguida de una fase de eliminación terminal prolongada de 1 o 2 días. Su acción es posteriormente más prolongada a causa de la larga semivida, de 2 a 5 días, de su principal metabolito activo, el desmetildiazepam (nordazepam).

El diazepam y el desmetildiazepam se acumulan tras la administración repetida del fármaco, y la proporción relativa de desmetildiazepam en el organismo aumenta con la administración durante un período largo. No se ha observado una correlación simple entre la concentración plasmática del diazepam o de sus metabolitos y los efectos terapéuticos del fármaco.

El diazepam se metaboliza extensamente en el hígado y, además del desmetildiazepam, sus metabolitos activos incluyen el oxazepam y el temazepam. Se excreta por la orina, principalmente en forma libre o de metabolitos conjugados. El diazepam se une a las proteínas plasmáticas en un 98 a 99%.

La semivida de eliminación plasmática del diazepam y/o sus metabolitos es mayor en los neonatos, en los ancianos y en los pacientes con enfermedades hepáticas. Además de atravesar la barrera hematoencefálica, el diazepam y sus metabolitos también atraviesan la barrera placentaria y se eliminan por la leche materna.<sup>63</sup>

▪ **Absorción y concentración plasmática.**

▪ *Administración oral crónica.*

En 36 pacientes que recibieron 2 a 30 mg/día de diazepam, durante períodos de 1 mes a 10 años, la concentración plasmática de diazepam resultó directamente proporcional a la dosis administrada e inversamente proporcional a la edad. Los intervalos de concentración plasmática del diazepam fueron de 0,02 a 1,01 µg/ml y los intervalos de concentración plasmática del desmetildiazepam fueron de 0,055 a 1,765 µg/ml. Otro estudio similar aportó las mismas conclusiones generales.<sup>64</sup>

---

<sup>63</sup> Bailey L, *et al*. Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 804-11.

<sup>64</sup> Rutherford DM, *et al* Plasma concentrations of diazepam and desmethyldiazepam during chronic diazepam therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 69-73.

▪ **Rectal.**

En 6 *adultos* tratados con 10 mg de diazepam por vía oral o en forma de solución (Valium inyectable) administrada por vía rectal, la biodisponibilidad media fue del 76 y del 81%, respectivamente, comparada con una dosis igual administrada por inyección intravenosa. La biodisponibilidad fue menor para los supositorios que para las soluciones administradas por vía rectal.<sup>65 66</sup>

▪ **Metabolismo.**

La mayoría de las benzodiazepinas son sustancias altamente lipófilas que requieren biotransformación antes de la eliminación del organismo, y muchas originan metabolitos activos que alteran la duración de la acción farmacológica. Las benzodiazepinas pueden clasificarse en compuestos de acción prolongada, intermedia o corta.

Las benzodiazepinas de acción prolongada son o bien derivados *N*-desalquilados (*delorazepam* y *nordazepam*) o bien fármacos que se oxidan en el hígado a derivados *N*-desalquilados (las benzodiazepinas que se oxidan así son: *clordiazepóxido*, *clobazam*, *clorazepato*, *cloxazolam*, *diazepam*, *flurazepam*, *halazepam*, *ketazolam*, *medazepam*, *oxazolam*, *pinazepam*, *prazepam* y *quazepam*).

El clorazepato y el prazepam pueden considerarse profármacos, puesto que el metabolito es el principio activo. Ambos, fármaco y profármaco, contribuyen a la actividad de otros fármacos de acción prolongada. La biotransformación posterior de los metabolitos *N*-desalquilados se desarrolla de forma más lenta que para el fármaco inicial y, por lo tanto, se acumulan en el organismo tras varios días de tratamiento.

---

<sup>65</sup> Dhillon S, *et al* Bioavailability of diazepam after intravenous, oral and rectal administration in adult epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 427-32.

<sup>66</sup> Sonander H, *et al*. Effects of the rectal administration of diazepam. Br J Anaesth 1985; 57: 578-80.

La etapa que limita su metabolismo (con excepción de los derivados 1,5) es la C3-hidroxilación que conduce a la obtención del oxazepam farmacológicamente activo o de sus análogos 2'-halogenados.

Las benzodiazepinas de acción intermedia son 7-nitrobenzodiazepinas como el *clonazepam*, el *flunitrazepam* y el *nitrazepam*, que son metabolizados por nitrorreducción para originar metabolitos sin actividad importante conocida. Los metabolitos de las benzodiazepinas de acción prolongada e intermedia requieren conjugación antes de su excreción por la orina.

Las benzodiazepinas de acción corta incluyen a las benzodiazepinas C3-hidroxiladas como el *lorazepam*, el *lormetazepam*, el *oxazepam* y el *temazepam* que sufren conjugaciones rápidas con el ácido glucurónico para dar metabolitos inactivos hidrosolubles que son excretados por la orina, y fármacos como el *alprazolam*, el *brotizolam*, el *estazolam*, el *etizolam*, el *midazolam*, el *tofisopam* y el *triazolam*, que requieren oxidación con hidroxilación alifática antes de su conjugación.

Aunque estos metabolitos hidroxilados pueden mantener la actividad farmacológica, es poco probable que puedan contribuir significativamente a la actividad clínica, ya que sus concentraciones plasmáticas son insignificantes, y también a causa de su rápida inactivación por glucuronidación.

La capacidad de metabolización de los fármacos depende de varios factores, entre ellos factores genéticos, edad, sexo, estados endocrino y nutricional, consumo de tabaco, enfermedades y farmacoterapia concurrente. Esto da lugar a una amplia variación interindividual, tanto en las concentraciones del fármaco inicial como en la relación entre el metabolito y el fármaco inicial.<sup>67</sup>

---

<sup>67</sup> Caccia S, Garattini S Formation of active metabolites of psychotropic drugs: an updated review of their significance. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 434-59.

▪ **Indicaciones y administración**

El diazepam es una benzodiazepina de acción prolongada que presenta propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, sedantes, relajantes musculares y amnésicas. Sus efectos están mediados por el aumento de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), el mayor neurotransmisor inhibitor del cerebro. Se emplea en el tratamiento de corta duración de los trastornos de ansiedad graves, como hipnótico en el tratamiento de corta duración del insomnio, como sedante y premedicación, como anticonvulsivo (particularmente en el control de las convulsiones del estado de mal epiléptico y las convulsiones febriles), en el control de los espasmos musculares y en el tratamiento de los síndromes de retirada del fármaco.

El diazepam se administra por vía oral, rectal y parenteral, y se presenta el riesgo de crear dependencia, lo que influye considerablemente sobre la dosis y la duración del tratamiento. Las dosis deben ser las más bajas posibles, suficientes para controlar los síntomas. El período del tratamiento debe ser corto, por lo general sin superar las 4 semanas, y el diazepam debe retirarse de forma gradual. En los pacientes ancianos y debilitados, deberá administrarse como máximo la mitad de la dosis habitual para adultos. Puede ser necesario disminuir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

La administración *oral* tiene múltiples indicaciones, la administración *rectal* puede realizarse en forma de supositorio, o de solución o gel rectal. El diazepam también se administra por inyección intramuscular profunda o por inyección intravenosa lenta, aunque la absorción tras la *inyección intramuscular* puede ser irregular y originar concentraciones más bajas en sangre con respecto a la administración oral. La *inyección intravenosa* debe realizarse lentamente en una vena grande del pliegue del codo a un ritmo recomendado no superior a 1 ml de una solución al 0,5% (5 mg)/min. Es conveniente mantener al paciente en posición supina y bajo vigilancia médica por lo menos durante 4 h después de la administración.

El diazepam puede administrarse por *infusión intravenosa* continua. Dado el riesgo de precipitación del diazepam, deben utilizarse soluciones recién preparadas, siguiendo las especificaciones del fabricante respecto al diluyente y la concentración de diazepam. El diazepam es adsorbido sustancialmente por algunos plásticos. Cuando el diazepam se administra por vía intravenosa, debe disponerse de recursos de reanimación. En la ansiedad grave, el diazepam se administra por *vía oral*, a la dosis de 2 mg, 3 veces al día, hasta un máximo de 30 mg/día.

El diazepam puede administrarse en forma de *solución rectal* a la dosis de 500 µg/kg y, si es necesario, puede repetirse la dosis a las 12 h, o puede administrarse en forma de *supositorios* a la dosis de 10 a 30 mg. En algunas ocasiones, el diazepam puede administrarse mediante *inyección* intramuscular o intravenosa, a la dosis de hasta 10 mg, que se repite, si es necesario, al cabo de 4 h. Se ha limitado el papel de las benzodiazepinas al tratamiento del insomnio, y el diazepam se utiliza en el tratamiento de corta duración del insomnio con la ansiedad, a la dosis de 5 a 15 mg por vía oral, al acostarse.

El diazepam puede emplearse en la premedicación antes de la anestesia general o para obtener un efecto sedante en las intervenciones menores o procedimientos para investigación. La dosis por *vía oral* se sitúa entre 5 y 20 mg. También resulta adecuada una dosis de 10 mg en forma de *solución rectal*. Cuando se administra por *inyección* intravenosa, la dosis habitual es de 100 a 200 µg/kg. paradójicos. El diazepam puede emplearse también para la sedación durante una intervención quirúrgica menor y durante los procedimientos médicos. Se recomiendan dosis entre 10 y 20 mg, por inyección intravenosa que deben administrarse durante un período de 2 a 4 min.

El diazepam se emplea en diversos tipos de crisis convulsivas. Se administra por *vía oral* como tratamiento coadyuvante en varios tipos de epilepsia. Para este propósito, se emplea a la dosis de 2 a 60 mg/día, divididos en varias tomas. Una formulación de *gel rectal* está disponible también como tratamiento coadyuvante de los episodios de crisis en aumento en pacientes con epilepsia refractaria. La dosis se sitúa entre 200 a 500 µg/kg, según la edad. La dosis se puede repetir, en caso de necesidad, al cabo de 4 a 12 h.

Para las convulsiones febriles, el estado de mal epiléptico y las convulsiones causadas por intoxicación, la administración de una *solución rectal* puede ser apropiada. En estos casos, los supositorios no son adecuados porque su absorción es demasiado lenta. La dosis recomendada para las distintas soluciones rectales difiere según los autores. Algunos recomiendan una dosis de 500 µg/kg para adultos, con la repetición de la dosis, en caso de necesidad, cada 12 h. Pero, si las convulsiones no se controlan tras la primera dosis, se recomienda utilizar otras medidas anticonvulsivas. Otros autores recomiendan una dosis de 10 mg para adultos.

Como alternativa, el diazepam se puede administrar por *vía intravenosa* en adultos, a la dosis de 10 a 20 mg a una velocidad de 5 mg/min y, en caso de ser necesario, se repite después de 30 a 60 min. Otra pauta consiste en la administración de cantidades menores con mayor frecuencia o la administración de diazepam por *vía intramuscular*, a pesar de que la absorción puede ser más lenta. Una vez que las crisis han sido controladas, puede administrarse una infusión intravenosa lenta hasta de 3 mg/kg durante 24 h para evitar las recurrencias.

El diazepam se puede administrar por *vía oral* a la dosis de 2 a 15 mg/día divididas en tomas, para aliviar los espasmos musculares. Las dosis pueden incrementarse en caso de enfermedades espásticas, como la parálisis cerebral, a 60 mg/día en adultos. Si se administra por *inyección* intramuscular o intravenosa lenta, la dosis es de 10 mg. En caso de ser necesario, la dosis se puede repetir después de 4 h.

Dosis mayores se utilizan en los casos de tétanos en adultos, a los que se administran 100 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 1 a 4 h por vía intravenosa. Otra alternativa es administrar 3 a 10 mg/kg cada 24 h por infusión intravenosa continua o por el tubo nasoduodenal, mediante una forma oral líquida adecuada.

Los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol se pueden controlar con diazepam por *vía oral* a la dosis de 5 a 20 mg. En caso necesario, puede repetirse la dosis después de 2 a 4 h. Otra posibilidad es administrar 10 mg 3 o 4 veces al día durante el primer día y luego reducir la dosis a 5 mg, 3 o 4 veces al día, según necesidad. Si los síntomas son graves y se desarrolla delirium tremens, puede ser necesario diazepam por *inyección*. Puede ser adecuado administrar 10 a 20 mg por inyección intramuscular o intravenosa, aunque algunos pacientes requieren dosis mayores.<sup>68</sup>

▪ **Acción.**

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Las funciones del GABA en el SNC comprenden la inducción al sueño y el control de la excitación neuronal, en la epilepsia, la ansiedad, la memoria y la hipnosis. Los dos subtipos de receptores del GABA se han identificado como A y B. Las benzodiazepinas interactúan con el receptor GABA<sub>A</sub> para producir sus efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes y antinociceptivos.

El receptor GABA<sub>A</sub> del SNC está compuesto por subunidades diferentes, de las cuales 4 han sido descritas como:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Estas subunidades combinadas forman complejos macromoleculares con un canal iónico de cloruro, y regiones en las cuales se unen el GABA y las benzodiazepinas, así como zonas de unión para otras sustancias. Los diferentes tipos de subunidades del receptor GABA<sub>A</sub> determinan su actividad. La presencia de la subunidad y confiere sensibilidad a las benzodiazepinas y es el tipo de subunidad(es) a presente lo que determinan si la benzodiazepina presenta actividad principalmente ansiolítica o sedante.

---

<sup>68</sup> Ashton H Guidelines for the rational use of benzodiazepines: when and what to use. Drugs 1994; 48: 2540.

Existen dos tipos de receptores para las benzodiazepinas: el tipo I, que se encuentra en el cerebro y, en grandes concentraciones en el cerebelo, y el tipo II, que se encuentra principalmente en la corteza cerebral, la médula espinal y el hipocampo. El receptor de tipo I de las benzodiazepinas es el responsable de los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas.

Las posibilidades de los diferentes receptores del GABA con diferentes funciones no se ha explorado por completo para el desarrollo de una benzodiazepina especialmente seleccionada por su efecto ansiolítico, y carente de actividad relajante muscular y sedante. Las 1-5 benzodiazepinas, como el clobazam, son ejemplos de compuestos que poseen cierto grado de selectividad y son menos sedantes, aunque tienen actividad relajante muscular.<sup>69</sup>

▪ ***Arritmias cardíacas.***

Aunque no se considera antiarrítmico, el diazepam se utiliza por sus efectos en el tratamiento de la cardiotoxicidad de intoxicaciones por cloroquina. Sin embargo, se ha descrito que el diazepam posee propiedades a la vez antiarrítmicas y arritmógenas, que dependen de la dosis.<sup>70</sup>

▪ ***Disnea.***

A pesar de los peligros de la administración de benzodiazepinas en pacientes con algún tipo de depresión respiratoria o insuficiencia respiratoria, estos fármacos, entre ellos el diazepam, se han empleado para el tratamiento de la disnea sobre la base de que la reducción de una frecuencia respiratoria elevada puede aliviar la dificultad respiratoria. Sin embargo, su eficacia no se ha confirmado. Pueden utilizarse benzodiazepinas en pacientes con cáncer avanzado que tienen una respiración rápida y poco profunda. Se recomienda una dosis de diazepam de 5 a 10 mg/día.

---

<sup>69</sup> Goodchild CS GABA receptors and benzodiazepines. Br J Anaesth 1993; 71: 127-33.

<sup>70</sup> Kumagai K, *et al.* Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of diazepam demonstrated by electrophysiological study in humans. Clin Cardiol 1991; 14: 397-401.

▪ ***Epilepsia y otros trastornos convulsivos.***

Algunas benzodiazepinas, como el diazepam, se emplean para el control del estado de mal epiléptico, en las convulsiones febriles. El diazepam se emplea como coadyuvante en el tratamiento de algunos tipos de epilepsia, incluidas las mioclonías.<sup>71 72</sup>

▪ ***Espasmos musculares.***

El diazepam puede emplearse para tratar los espasmos musculares de varias etiologías, incluidos los secundarios a inflamación muscular, articular o traumática como la lumbalgia aguda o las debidas a espasticidad distonías, síndrome del hombre rígido, parálisis cerebral, intoxicación o tétanos. A menudo, se requieren dosis altas, y el tratamiento puede verse limitado por sus efectos adversos o el riesgo de dependencia.

▪ ***Esquizofrenia.***

Las benzodiazepinas pueden ser coadyuvantes de los antipsicóticos útiles en el tratamiento inicial de la esquizofrenia.

▪ ***Farmacodependencia.***

Las benzodiazepinas se utilizan en el tratamiento del síndrome de abstinencia por *alcohol*, el síndrome de abstinencia por *opiáceos* y el síndrome de abstinencia por *cocaína*.

▪ ***Manía.***

Las benzodiazepinas se han empleado como coadyuvantes durante un período corto en el tratamiento inicial de episodios maníacos en pacientes con trastornos bipolares, aunque se logran muy buenos resultados en estos casos con el litio.

---

<sup>71</sup> Rosman NP, *et al.* A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med 1993; 329: 79-84.

<sup>72</sup> Somerville ER, Antony JH Position statement on the use of rectal diazepam in epilepsy. Med J Aust 1995; 163: 268-9.

▪ ***Náuseas y vómitos.***

Las benzodiazepinas, especialmente el lorazepam, se emplean como coadyuvantes en el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia oncológica, particularmente en la emesis anticipatoria.

▪ ***Parasomnias.***

Las parasomnias requieren en pocos casos un tratamiento que no sea sintomático de los problemas del sueño. Se ha descrito que ciertas parasomnias, como el síndrome de las piernas inquietas, el sonambulismo y las pesadillas, responden a las benzodiazepinas. Aunque los efectos relajantes musculares y ansiolíticos de las benzodiazepinas pueden ser útiles en el bruxismo (el rechinar de los dientes) se recomienda prescribirlas sólo durante períodos cortos en la fase aguda.<sup>73</sup>

▪ ***Trastornos del comportamiento.***

Para un estudio sobre el tratamiento de los trastornos del comportamiento en diversos trastornos psicóticos y la utilidad de las benzodiazepinas en estos casos. Las benzodiazepinas se consideran útiles en los cuidados paliativos y en el alivio de la inquietud en pacientes terminales. El midazolam se utiliza a menudo, aunque también se emplean otras benzodiazepinas como el diazepam. En estos casos, se recomienda una dosis de 5 a 10 mg administrados lentamente en forma de solución por vía rectal, que se puede repetir cada 8 a 12 h.<sup>74</sup>

▪ ***Trastornos de conversión y disociativos.***

Los trastornos de conversión y disociativos (conocidos anteriormente como histeria) se caracterizan por síntomas físicos que se producen en ausencia de alteración orgánica. La medicación no interviene en el tratamiento de estas alteraciones, a menos que sean secundarias a enfermedades como la depresión o la ansiedad, que requieren su propio tratamiento.

---

<sup>73</sup> Schenck CH, Mahowald MW Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. Am J Med 1996; 100: 333-7.

<sup>74</sup> Burke AL Palliative care: an update on "terminal restlessness." Med J Aust 1997; 166: 39-42.

Se ha propuesto utilizar sedantes como el diazepam o el midazolam para confirmar el diagnóstico de la parálisis histérica. Las pruebas tienden a exacerbar las enfermedades orgánicas, mientras que la disfunción psiquiátrica puede mejorar.<sup>75</sup>

▪ **Vértigo.**

En algunos casos, puede emplearse diazepam por vía intravenosa para tratar los brotes agudos de vértigos de origen periférico, y puede prolongar la compensación y recuperación de las lesiones vestibulares.<sup>76</sup>

## **2.6. Factor de riesgo**

En epidemiología, los factores de riesgo son aquellas características y atributos (variables) que se presentan asociados diversamente con la enfermedad o el evento estudiado. En el caso de los diferentes tipos de cáncer, cada uno tiene diferentes factores de riesgo. Por ejemplo, la exposición sin protección a los rayos solares es un factor de riesgo para el cáncer de piel, y el fumar es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, laringe, boca, faringe, esófago, riñones, vejiga urinaria y otros órganos.

Hay que diferenciar los factores de riesgo de los factores pronóstico, que son aquéllos que predicen el curso de una enfermedad una vez que ya está presente. Existe también marcadores de riesgo que son características de la persona que no pueden modificarse (edad, sexo, estado socio-económico, etc.).

Hay factores de riesgo (edad, hipertensión arterial, etc.) que cuando aparece la enfermedad son a su vez factores pronóstico (mayor probabilidad de que se desarrolle un evento). Los factores de riesgo no son necesariamente las causas, sólo sucede que están asociadas con el evento. Como constituyen una probabilidad medible, tienen valor predictivo y pueden usarse con ventajas tanto en prevención individual como en la comunidad.

---

<sup>75</sup>Ellis SJ Diazepam as a truth drug. *Lancet* 1990; 336: 752-3.

<sup>76</sup> Martindale (2009) *“The Complete Drug Reference”* Volume 1, Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics, (Page: 986-994).

El estudio epidemiológico que mejor identifica un factor de riesgo es un estudio prospectivo como el estudio de cohortes. El término "factor de riesgo" fue utilizado por primera vez por el investigador de enfermedades cardíacas, el Dr. Thomas R. Dawber en un estudio publicado en 1961 donde atribuyó a la cardiopatía isquémica determinadas situaciones como son la presión arterial, el colesterol o el hábito tabáquico.

- **Tipos de riesgo:** El grado de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad, se cuantifica con determinados parámetros que son:
  1. **Riesgo individual:** Es la posibilidad que tiene un individuo o un grupo de población con unas características epidemiológicas de persona, lugar y tiempo definidas, de ser afectado por la enfermedad.
  2. **Riesgo relativo:** Es la relación entre la frecuencia de la enfermedad en los sujetos expuestos al probable factor causal y la frecuencia en los no expuestos.
  3. **Riesgo atribuible:** Es parte del riesgo individual que puede ser relacionada exclusivamente con el factor estudiado y no con otros.
  4. **Fracción etiológica del riesgo:** Es la proporción del riesgo total de un grupo, que puede ser relacionada exclusivamente con el factor estudiado y del resto del mundo.<sup>77</sup>

---

<sup>77</sup> Miguel F. Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual. Aten Primaria. 1998; 22:585-95.

# **APARTADO III**

## **Diseño metodológico**

### 3.1. Tipo de estudio

El estudio es descriptivo, retrospectivo de corte transversal del uso de diazepam en pacientes de 18 - 60 años, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar atendido en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “José Dolores Fletes Valle”. Y sus posibles reacciones adversas medicamentosas en el periodo comprendido de Agosto 2010 - Marzo 2011, en la ciudad de Managua.

*Descriptivo:* Por la determinación de las características de los pacientes ingresados en el Hospital Psicosocial con problemas de trastorno afectivo bipolar. Se describe el medicamento en estudio, las reacciones adversas medicamentosas provocadas por el diazepam y los factores de riesgos que los pacientes pueden presentar.

*Retrospectivo:* Por plantear una hipótesis en relación a las reacciones adversas medicamentosas producidas por el diazepam. Por revisar datos de la historia clínica de los pacientes en la cual se recabo información de los efectos y causas de la etiología del fármaco en estudio.

*Corte transversal:* Porque el estudio se extiende a través del periodo comprendido de Agosto - Octubre 2010. La cual se registra simultáneamente diversas características de una población en un momento determinado.

### 3.2. Descripción del ámbito de estudio

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”, ubicado en el kilómetro 5 carretera sur. Barrio Batahola Norte, distrito II, en el departamento de Managua (*Anexo 5*).

El Hospital cuenta con 290 trabajadores: 6 Médicos especialistas en psiquiatría, 28 médicos residentes, 4 médicos generales, 17 enfermeras, 87 auxiliares de enfermería, 7 licenciadas en psicología, 6 trabajadoras sociales y 25 cocineros. El resto lo integra el personal

administrativo. Consta con 193 camas, distribuidas en dos salas de pacientes agudo con un total de 40 camas pabellón 3 de mujeres y 65 pabellón 4 de hombres habiendo un total de 105, el resto está distribuido en dos salas de pacientes crónicos, área para la atención de emergencia y consulta externa. Contando con servicios diferenciados (privado).

### **3.3. Universo**

Está formado por todos los pacientes con trastornos psiquiátricos atendidos en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”.

### **3.4. Población y muestra**

*Población:* Pacientes internos de 18 - 60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, en estancia aguda de los pabellones 3 (mujeres) y 4 (varones). Tratados con diazepam en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Managua Agosto - Octubre 2010.

*Muestra:* Está conformada por pacientes internos de 18 - 60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, que presentaron reacciones adversas medicamentosas atendidos en los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”.

#### **3.4.1. Criterios de inclusión**

- Todos los pacientes internos de 18 - 60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados con diazepam en los pabellones 3 y 4.
- Pacientes que durante su estancia Hospitalaria presentaron reacción adversa medicamentosa al diazepam.
- Tiempo de estancia Hospitalaria en los pabellones 3 y 4 del Hospital de Atención Psicosocial.

### **3.4.2. Criterios de exclusión**

- Paciente que no tiene como tratamiento farmacológico el diazepam.
- Paciente que no presentaron reacciones adversas medicamentosas a diazepam.
- Pacientes internos atendidos en otros pabellones.
- Pacientes internos con otros diagnósticos clínicos.

## **3.5. Variables**

### **3.5.1. Clasificación de las variables**

#### *Independientes*

- Edad.
- Sexo.

#### *Dependientes*

- Tipos de trastorno afectivo bipolar.
- Vías de administración.
- Reacciones adversas medicamentosas.
- Factores de riesgos.

### 3.5.2. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo cronológico medido en años desde el nacimiento hasta la fecha de muerte.	Años	18-28 29-39 40-50 51 a más años
Sexo	Características biológicas que diferencian al hombre de la mujer.	Género	Masculino Femenino
Trastorno Afectivo Bipolar	Trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de uno o más episodios con niveles anormales elevados de energía.	Condición: DSM IV TR CIE 10	I Psicomaniaca Síntomas psicótico Fase maniaca Fase crónica Trastorno afectivo bipolar
Vía de Administración	Sitio de administración de un fármaco determinado.	Vía	Oral Intramuscular
Reacción Adversa Medicamentosas	Cualquier respuesta a un medicamento, perjudicial e indeseada, que se presenta a las dosis normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.	Si / No	Más frecuente Menos frecuente Muy rara
Factores de Riesgos	Son elementos externos e internos que pueden ocasionar un efecto nocivo en una terapia indicada.	Condición	Sexo Edad Polimedicación Patologías asociadas Periodo de tiempo del tratamiento Factores psicosociales Uso inapropiado Abuso Dependencia

## 3.6. Materiales y métodos

### 3.6.1. Materiales para recolectar la información

- La información se recolecto mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes internos atendidos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psiquiátrico.
- Ficha de recolección de datos (*Anexo 16*)
- Textos paralelo
- Resumen

### 3.6.2. Materiales para procesar la información

El análisis de la información se procesó en una matriz en el programa Microsoft Excel 2010, se realizó el análisis estadístico de los datos recolectados por medio electrónico utilizando el programa Statistical Package For The Social Sciences (SPSS) versión 19, los resultados se plasmaron en tablas y gráficos estadísticos para su mejor comprensión, el análisis se realizó en porcentajes de acuerdo al número de datos recolectados.

Para procesar la información se utilizaron paquetes de programas electrónicos:

- Statistical Package For The Social Sciences (SPSS) versión 19.
- Microsoft Office Profesional versión 2010.

### 3.6.3. Método según tipo de estudio

*Método hipotético-deductivo:* Es el procedimiento o camino que sigue el investigador para hacer de su actividad una práctica científica. Tiene varios pasos esenciales: observación del fenómeno a estudiar, creación de una hipótesis para explicar dicho fenómeno, deducción de consecuencias o proposiciones más elementales que la propia hipótesis, y verificación o comprobación de la verdad de los enunciados deducidos comparándolos con la experiencia.

# **APARTADO IV**

## **Análisis y discusión de los resultados**

#### 4.1. Resultados:

Los resultados se obtuvieron mediante una exhaustiva revisión de expedientes clínicos de los pacientes internos de 18 – 60 años atendido en los pabellones agudos 3 y 4. Se analizaron un total de 32 expedientes de los cuales 25 de ellos forman la muestra del estudio.

En cuanto a la distribución por sexo se encontró que 9 (28.1%) de los pacientes tratados con diazepam pertenecen al sexo masculino y 23 (71.9%) al femenino. **(Tabla 2) Anexo 7**

La distribución por edad en los pacientes tratados con diazepam determinó que el mayor porcentaje en utilizar dicho medicamento es el que oscila en los intervalos de edades entre 18 – 28 años (46.9%), seguido de los pacientes de 29 – 39 años (25.0%), luego por los de 40 – 50 años (18.8%) y finalmente los que se encuentra entre los intervalos de más de 51 años (9.4%) que es el grupo que menos utilizó como tratamiento el diazepam. **(Tabla 3) Anexo 8**

El diagnóstico clínico reflejó que 1 (3.1%) paciente ingresó por trastorno afectivo bipolar I Psicomaniaca, 20 (62.5%) por trastorno afectivo bipolar, 9 (28.1%) con trastorno afectivo bipolar fase maniaca, 1 (3.1%) trastorno afectivo bipolar síntomas psicótico y 1 (3.1%) por trastorno afectivo bipolar fase crónica. **(Tabla 4) Anexo 9**

De los 32 pacientes internos se encontró que 21 (65.6%) de ellos se les administraba ambas vías oral – parenteral, 9 (28.1%) recibió la vía oral y 2 (6.3%) solamente recibió la vía parenteral. **(Tabla 5) Anexo 10**

Del total de los 32 expedientes clínicos estudiados, 25 de ellos presentaron reacciones adversas medicamentosas (78. 1%) y 7 no presentaron ningún tipo de efecto indeseado (21.9%). **(Tabla 6) Anexo 11**

La presencia de reacciones adversas medicamentosas muestra que 15 (46.9%) pacientes presentaron reacciones adversas más frecuentes, 7 (21.9%) menos frecuente y solamente 3 (9.4%) presentaron efectos indeseados muy raros. **(Tabla 7) Anexo 12**

Las reacciones adversas medicamentosas por la administración de diazepam se presentaron en 6 (18.8%) de los casos con sedación, 1 (3.1%) con trastorno gastrointestinal, 9 (28.1%) con somnolencia, 3 (9.4%) con ansiedad, 1 (3.1%) con taquicardia, 1 (3.1%) con temblor, 1 (3.1%) con hipotensión, 2 (6.3%) con alucinaciones, 1 (3.1%) con cefalea. **(Tabla 8) Anexo 13**

El sexo femenino fue el más vulnerable a la presencia de reacciones adversas medicamentosas 17 (53.1%) pacientes, sobre 8 (25.0%) del sexo masculino. **(Tabla 9) Anexo 14**

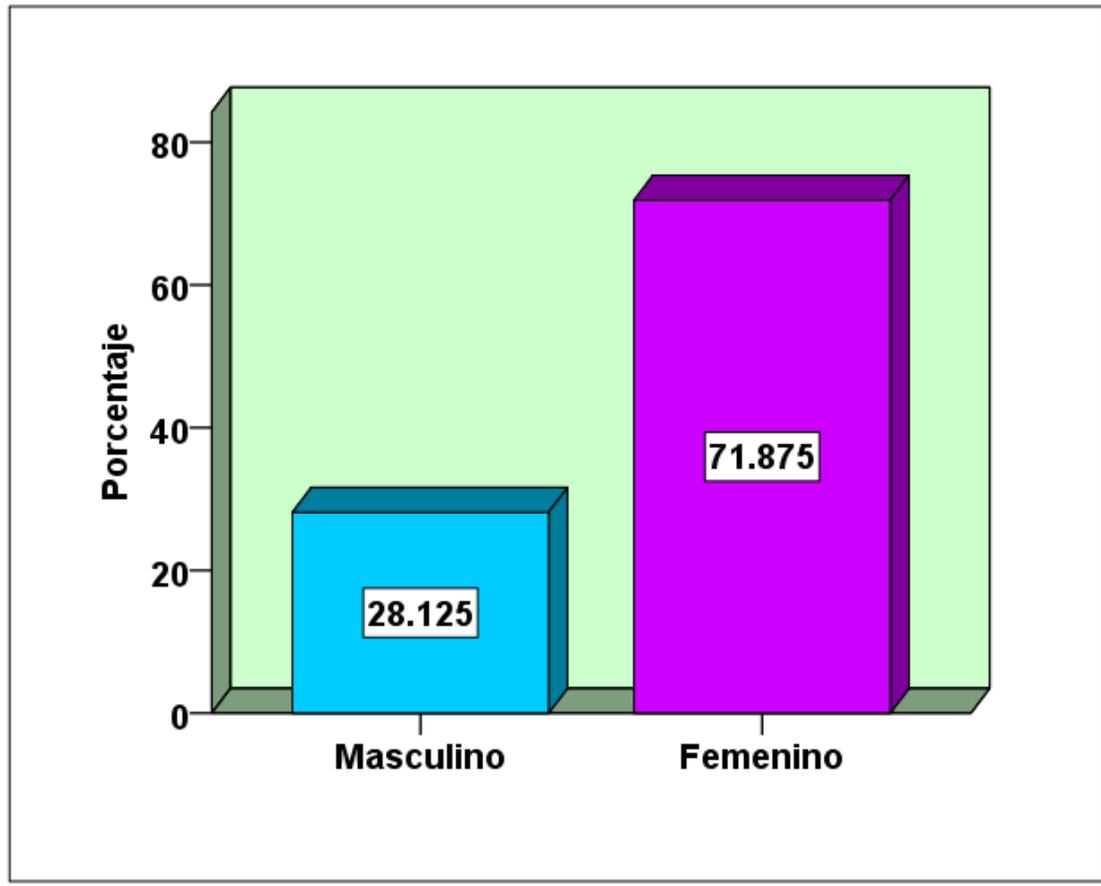
Los rangos de edades que presentaron mayor incidencia de reacciones adversas medicamentosas es el de 18 – 28 años (31.3%), seguido de los rangos de 29 – 39 años (18.8%), luego los de 40 – 50 años (18.8%) y finalmente los que tienen más de 51 años (9.4%) grupo que menos incidencia presentó. **(Tabla 10) Anexo 15**

Los factores de riesgos que pueden predisponer a la aparición de las reacciones adversas medicamentosas por el uso del diazepam en pacientes con problemas mentales son: sexo, edad, polimedicación, patologías asociadas, periodo de tiempo del tratamiento, factores psicosociales, uso inapropiado, abuso y dependencia.

## 4.2. Análisis y discusión de los resultados:

### GRAFICO 1

#### DISTRIBUCIÓN POR SEXO

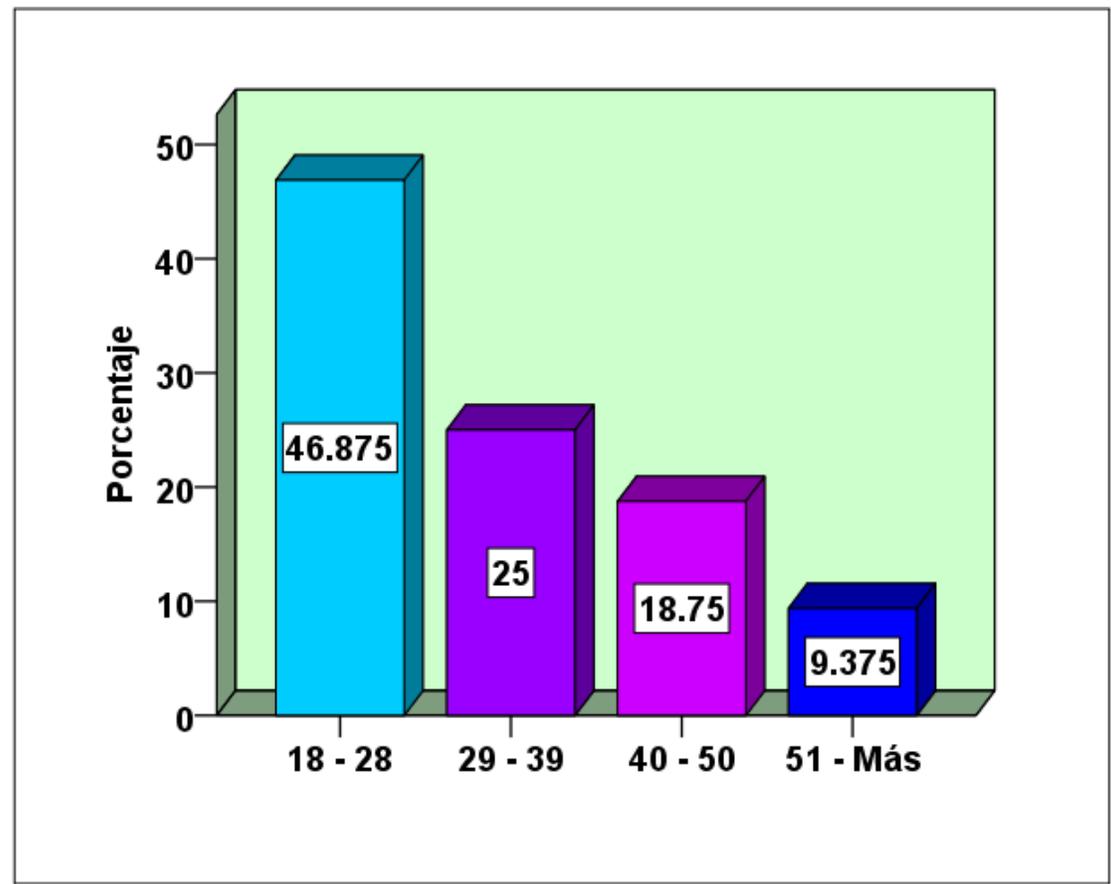


Fuente: Anexo 7

Dentro de la población estudiada se encontró que la mayoría eran pacientes del sexo femenino esto se debe a situaciones que predisponen a las mujeres a sufrir trastornos del estado de ánimo tales como el periodo posparto en que las mujeres pueden sufrir un episodio psicótico por trastorno bipolar o la menstruación durante la cual pueden empeorarse los episodios depresivos, maniacos, mixtos o hipomaniacos.

GRAFICO 2

DISTRIBUCIÓN POR EDAD

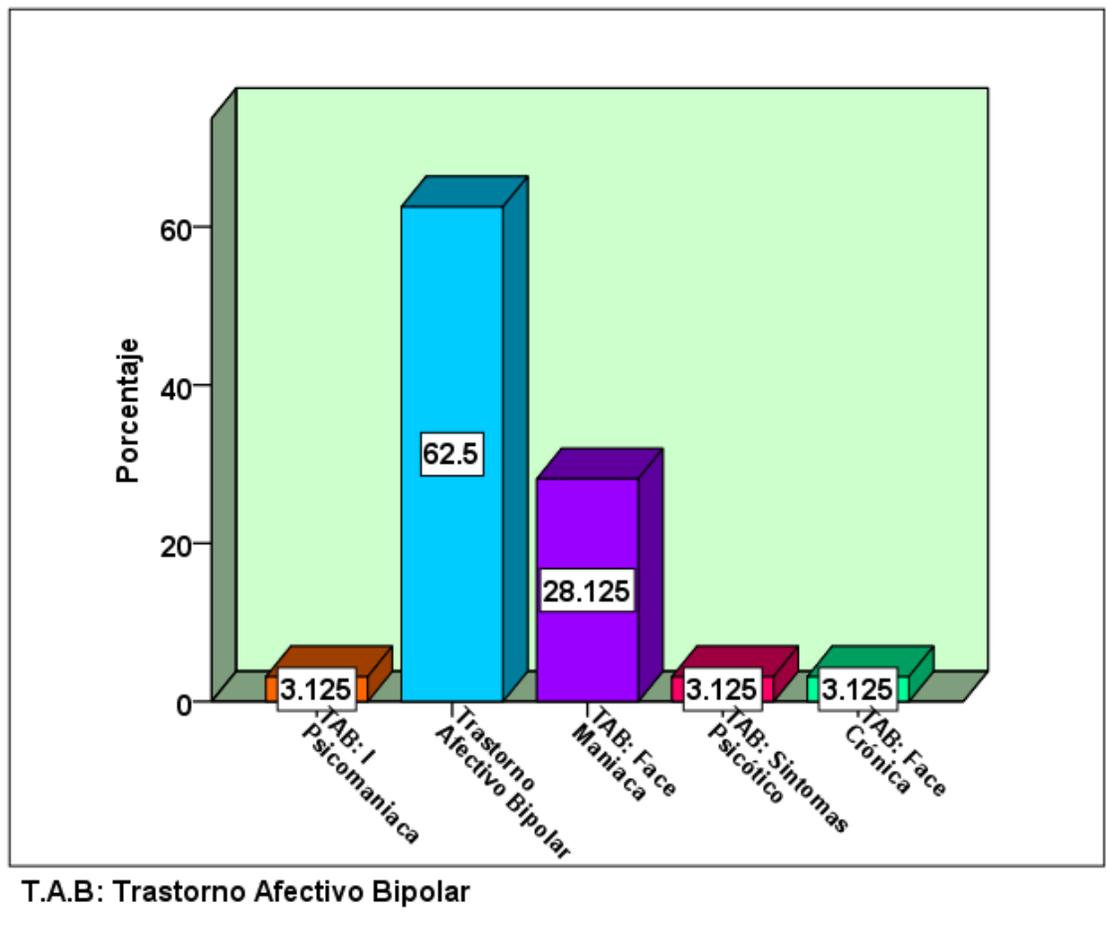


Fuente: Anexo 8

La mayor parte de los expedientes analizados pertenecían a pacientes en edades de entre 18 a 28 años esto se debe a que estos grupos son más proclives a padecer episodios mixtos que son característicos de pacientes con un trastorno bipolar en relación a los adultos mayores en quienes esto es muy poco común lo que coincide con los resultados del estudio que demuestran una menor incidencia en pacientes de 51 años a más.

### GRAFICO 3

#### ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA DIAGNOSTICADA

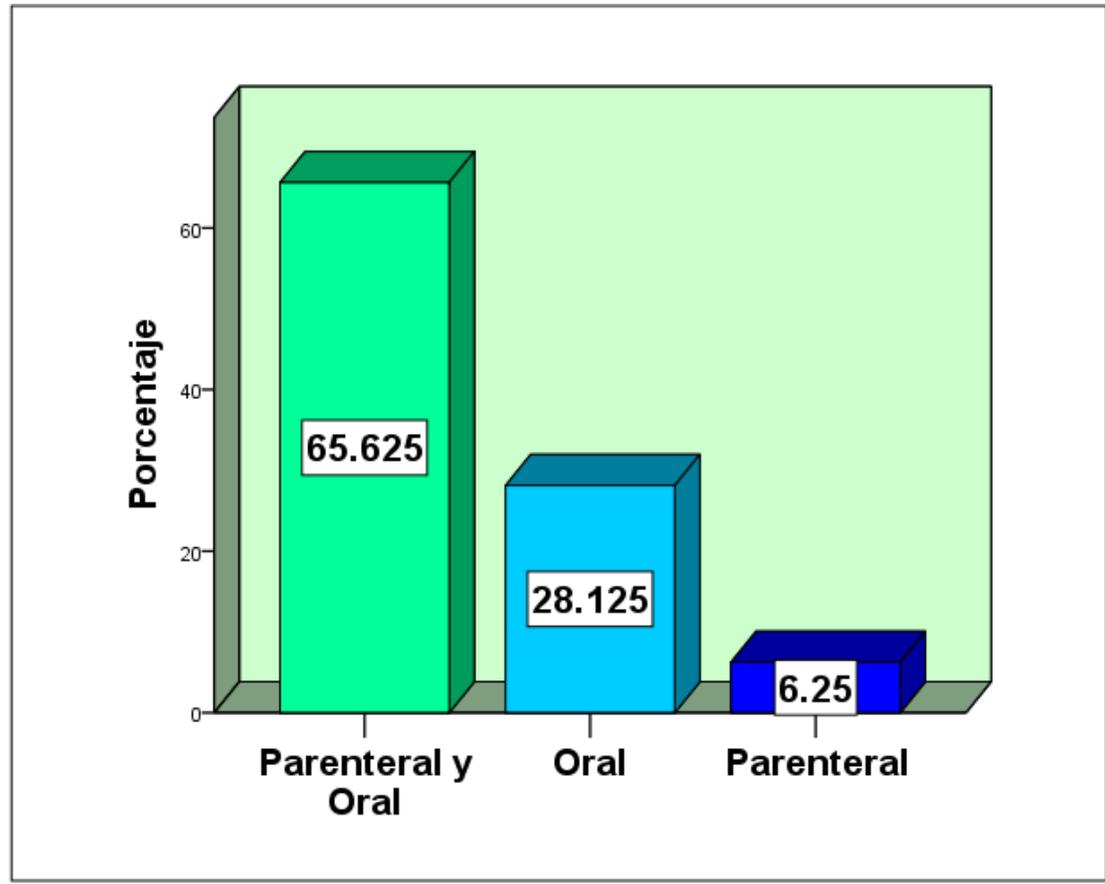


Fuente: Anexo 9

La enfermedad que presento una mayor incidencia fue el trastorno afectivo bipolar esto era de esperarse ya que se manifiesta en mayor cantidad en pacientes jóvenes y de sexo femenino características que corresponden a la mayoría de los pacientes cuyos expedientes fueron analizados, siendo los demás criterios que especifican la naturaleza del episodio actual o más recientes.

GRAFICO 4

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

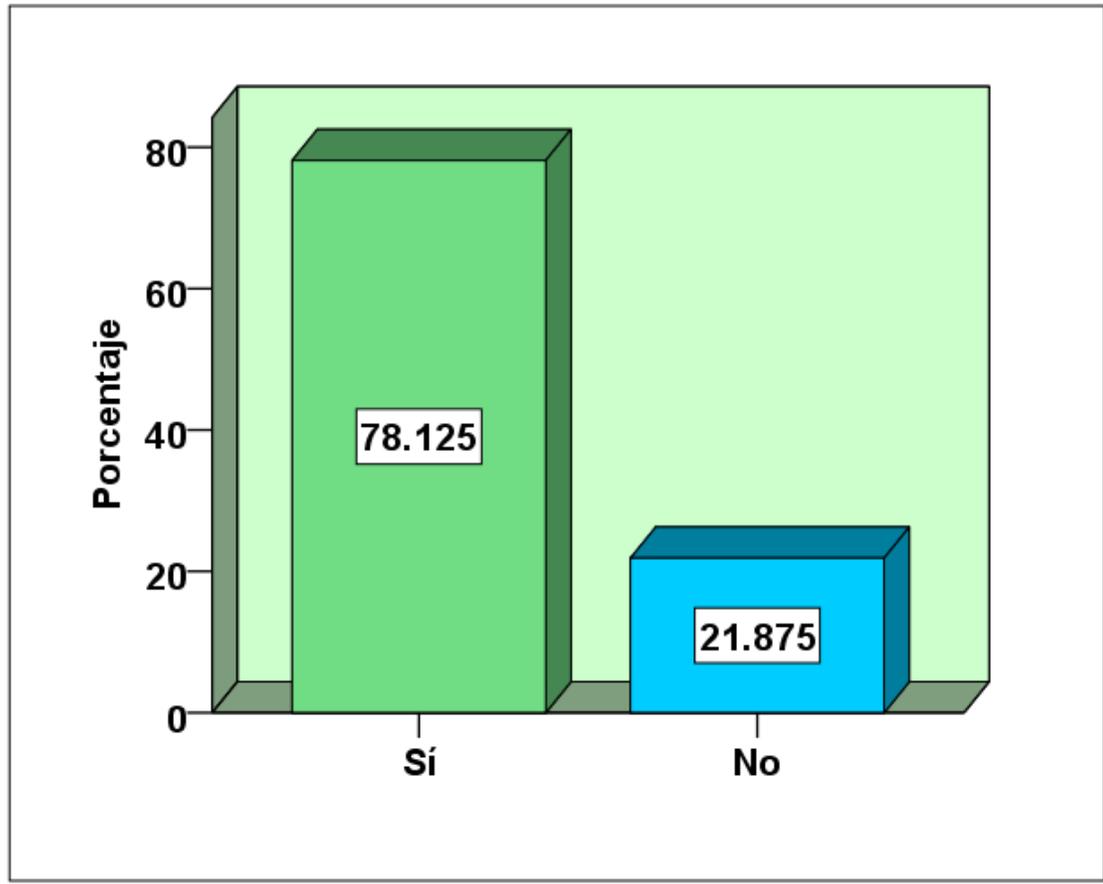


Fuente: Anexo 10

Se observó que la vía de administración más utilizada es una combinación entre oral y parenteral esto se debe a que el trastorno oscila entre episodios maniacos, mixtos y depresivos por lo que la vía estará en dependencia del tipo de episodio que este padeciendo el paciente haciendo necesaria una terapia combinada, siendo la oral la terapia de base y para la remisión rápida de síntomas en pacientes agudos la vía parenteral.

**GRAFICO 5**

**PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

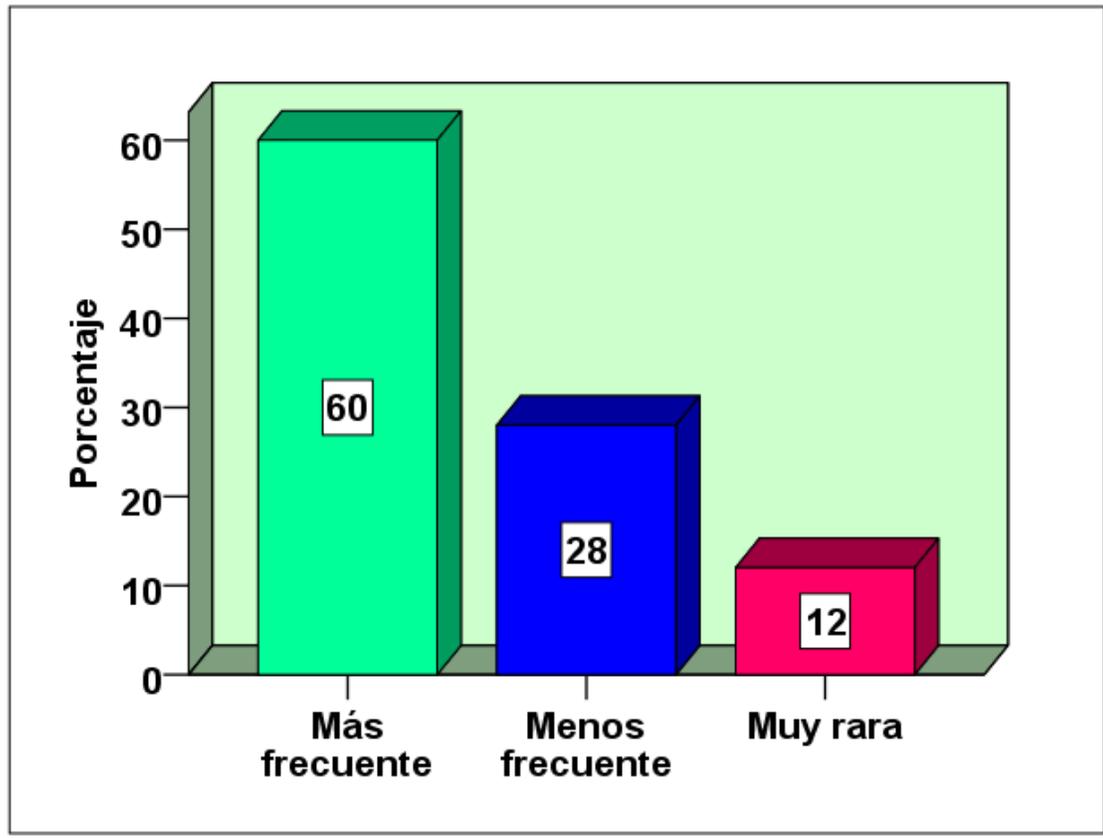


**Fuente:** Anexo 11

La mayoría de los pacientes manifestó reacciones adversas medicamentosas esto se debe a que presentaban factores de riesgo que los predispusieron a estas, factores como sexo, edad, polimedicación, periodo del tiempo de tratamiento, patología asociadas, factores psicosociales, uso inapropiado, abuso y dependencia fueron determinantes en la exposición de estos pacientes a manifestar una reacción adversa al diazepam.

**GRAFICO 6**

**CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS**

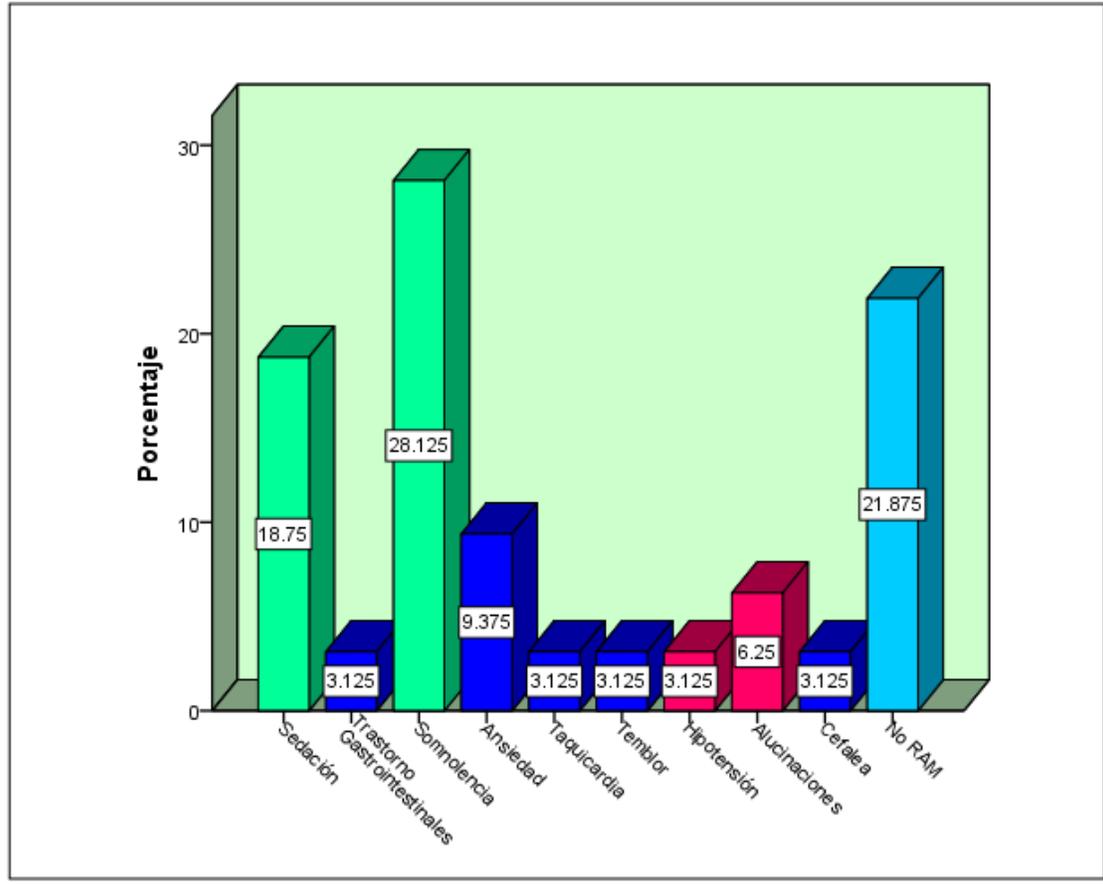


*Fuente:* Anexo 12

Se clasificaron las reacciones adversas medicamentosas según su frecuencia, como era de esperarse la mayoría de estas resultaron ser las que frecuentemente se atribuyen al uso de diazepam tales como la sedación lo que evidencia que la información farmacológica acerca de este fármaco es correcta es decir las reacciones adversas que se consideran más frecuentes verdaderamente son las que se presentan en la mayoría de los casos.

GRAFICO 7

REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS

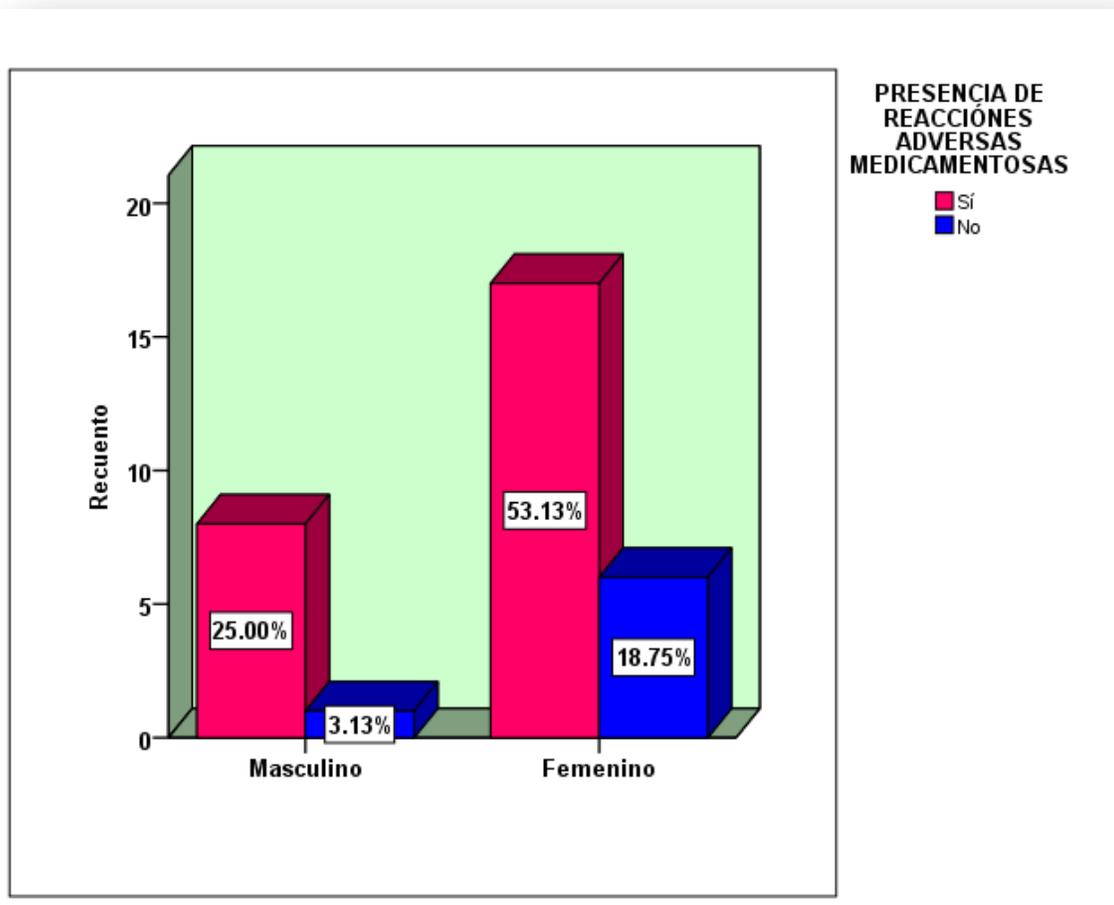


Fuente: Anexo 13

La somnolencia y la sedación son las reacciones adversas más observadas esto se debe a que se encuentran dentro de la clasificación de las reacciones adversas más frecuentes atribuidas al uso de diazepam las cuales fueron las encontradas en mayor cantidad en los expedientes analizados para la realización del estudio, estas reacciones aumentan al continuar la administración y son producidas como consecuencia de la depresión del SNC la cual es parte de los efectos del fármaco sobre el organismo.

GRAFICO 8

SEXO vs PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS

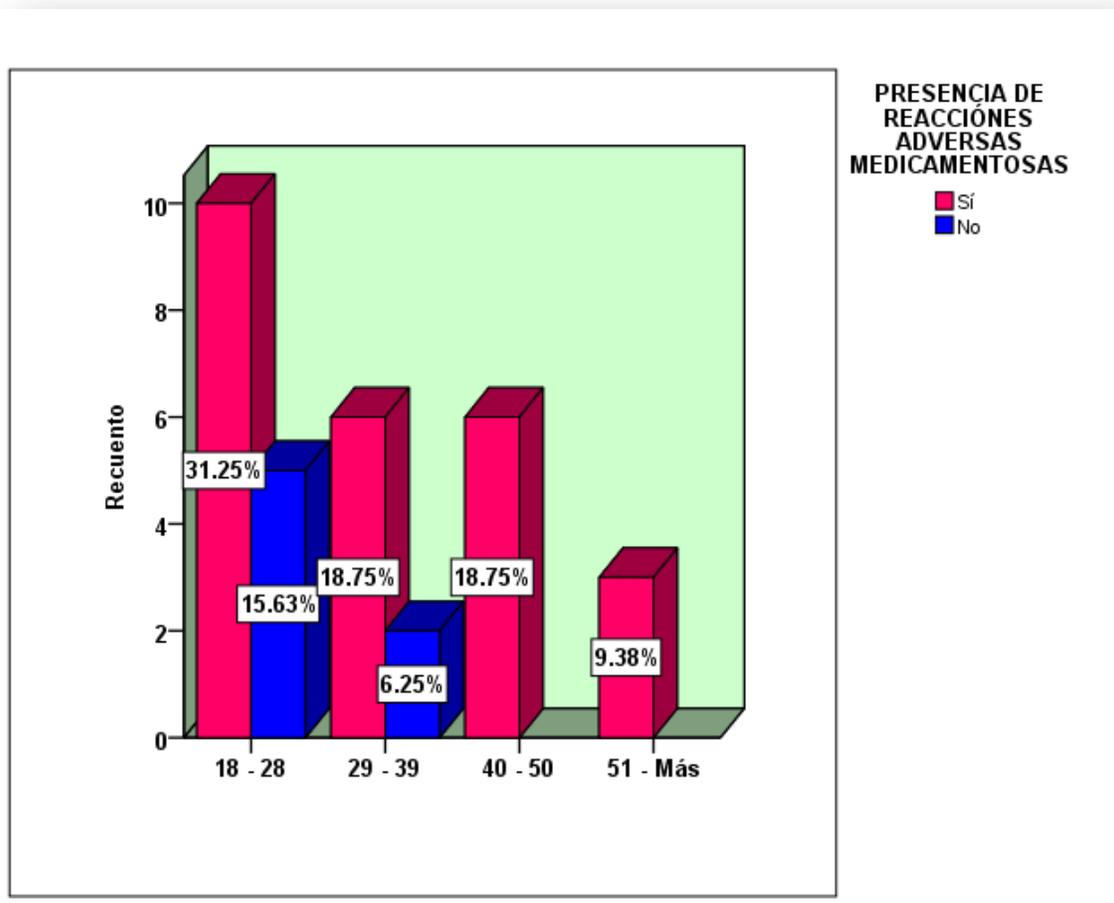


*Fuente:* Anexo 14

Se logro constatar que la mayor incidencia de reacciones adversas medicamentosas está en el sexo femenino esto se debe a que la mayoría de los pacientes que manifiestan algún trastorno del estado de ánimo son mujeres con factores fisiológicos antes mencionados (menstruación y periodo posparto) también influye el hecho de que las mujeres están más dispuestas a someterse a tratamientos haciéndolas un grupo vulnerable para manifestar reacciones adversas medicamentosas.

GRAFICO 9

EDAD vs PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS



Fuente: Anexo 15

Para conocer en qué edad se presentaron con mayor incidencia las reacciones adversas medicamentosas se evaluaron los grupos de edades en los que se manifestaron las reacciones adversas medicamentosas, el mayor porcentaje se observa en el grupo de pacientes de menor edad lo que confirma que esta es un factor de riesgo que conlleva a la manifestación de estas.

# **APARTADO V**

## **Conclusiones**

## **5.1. Conclusiones**

En relación a las características demográficas, la mayoría de los pacientes que se les administro diazepam corresponde a una población joven comprendido entre las edades de 18 – 28 años. La mayor incidencia se da en el sexo femenino.

El diagnóstico clínico más representativo fue el trastorno afectivo bipolar, seguido del trastorno afectivo bipolar fase maniaca.

El 78.1% de los pacientes presento reacciones adversas medicamentosas por el uso de diazepam.

Las reacciones adversas medicamentosas presentadas con mayor frecuencia fueron la somnolencia (28.1%), sedación (18.8%), las menos frecuentes trastornos gastrointestinales (3.1%), ansiedad (9.4%), taquicardia (3.1%), temblor (3.1%), cefalea (3.1%), y las muy raras alucinaciones (6.3%), hipotensión (3.1%).

Los principales factores de riesgo que inciden en la presencia de reacciones adversas medicamentosas son: sexo, edad, polimedicación, periodo del tiempo de tratamiento, patologías asociadas, factores psicosociales, uso inapropiado, abuso y dependencia.

Los pacientes internos de 18 - 60 años, con diagnósticos de trastorno afectivo bipolar, de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle”. Presentan reacciones adversas medicamentosas por el uso de diazepam, durante su estancia hospitalaria de Agosto 2010 - Marzo 2011. Confirmando la hipótesis del estudio.

## **5.2. Recomendaciones**

Reportar los efectos indeseados en los expedientes clínicos de forma clara y precisa, ya que es un instrumento esencial para hacer cambios oportunos en el manejo terapéutico de los pacientes.

Tomar en cuenta las reacciones adversas medicamentosas que hemos determinados ya que estas deben de estar presentes en la práctica clínica del psicólogo y del psiquiatra de manera que puedan dar una respuesta adecuada a las quejas o demandas que pueda presentar su paciente, tratando siempre de diferenciar entre síntomas derivados de la propia patología ansiosa y efectos indeseados del tratamiento farmacológico.

Estar pendiente de manifestaciones como ataxia, dificultad para hablar y vértigo. Dichos síntomas son característicos de intoxicaciones crónicas y por lo general indica que el paciente se le está administrando dosis mayores a las recomendadas.

Estimular la realización de investigaciones de este tipo, para valorar la situación de los factores de riesgo que predisponen la aparición de reacciones adversas medicamentosas, en los pacientes psiquiátricos.

## 5.2. Bibliografía

1. AIS-Nicaragua, COIME. (2005). “Acción internacional por la salud boletín”. (No. 27). Matagalpa, Nicaragua.
2. AIS-Nicaragua., MINSA., OPS. (2008). “Buscando remedio”. (5<sup>ta</sup> edición). Matagalpa, Nicaragua: Lit. El Renacimiento. S.A.
3. American Psychiatric Association. (1995). “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales”. (4<sup>a</sup> edición). Barcelona, España: MASSON, S.A.
4. Avendaño, C. (2004). “Introducción a la química farmacéutica”. (2<sup>da</sup> edición). Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana.
5. Benkert, O., Hippus, H., Schilkrut, R. (1981). “Farmacoterapia psiquiátrica”. (3<sup>a</sup> edición). Barañain – Pamplona, España: EUNSA.
6. Bosch, C. (2003). “La técnica de investigación documental”. (12a. Edición). México: Trillas.
7. Ferri, F. (2003). “Consultorio clínico diagnóstico y tratamiento”. (1<sup>a</sup> edición). Madrid, España: EDITORIAL OCÉANO/MOSBY.
8. Flores, J. (1997). “Farmacología humana”. (3<sup>a</sup> edición). Barcelona, España: MASSON, S.A.
9. Foye, W. (2003). “Principios de química farmacéutica”. (2<sup>da</sup> edición). Barcelona, España: REVERTÉ S.A.
10. Govantes, J., Lorenzo, P., Govantes, C. (2006). “Manual normon”. (8<sup>a</sup> edición). Madrid, España: LABORATORIOS NORMON S.A.
11. Hollander, E., Wong, C. (2007). “Conceptos actuales en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos psiquiátricos”. (2<sup>da</sup> edición). New Cork, New York: EOS LTDA.
12. Laurence, L., John, S., Keith, L., Nelda, M., Blumenthal, D., Knollmann, B. (2006). “Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics”. (11<sup>e</sup> edición). Texas, USA: McGraw Hill Publishers.
13. Loebel, S., Spratto, G., Heckheimer. (1986). “Manual de farmacología”. Mexico, D.F.: LIMUSA, S.A.
14. Martindale. (2009). “The complete drug reference”. (36 Edition). Illinois, USA: Pharmaceutical press.

15. Miguel F. (1998). “*Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual*”. 22: 585 - 95.
16. Munch, L., Ángeles, E (1990). “*Métodos y técnicas de investigación*”. (2<sup>da</sup> edición). México: Trillas.
17. Paz, S. (2003). “*El psicólogo en casa*”. Madrid, España: LIBSA.
18. Rojo, J., Cirera. (1999). “*interconsulta psiquiátrica*”. Barcelona, España: MASSON, S.A.
19. Shepard, M., Lader, M., Rodnight. (1972) “*Clinical psychopharmacology*”. The English Universities Press Ltd, London: ACRIBIA.
20. Sociedad española de medicina general. (2003). “*Manual de habilidades en salud mental para médicos generales*”. Barcelona, España: ENE Publicidad, S.A.
21. Vanegas, P. (2003). “*Algunos elementos de investigación*”. (1<sup>a</sup> edición). San José, Costa Rica: EUNED.
22. Velasco, A., Alzaza, A., Dueñas, A. (2004). “*Farmacología clínica y terapéutica medica*”. (1<sup>a</sup> edición). Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana.
23. Velasco, A., San Román, L., Serrano, J., Martínez, R., Cadavid, I. (2002). “*Farmacología fundamental*”. (1<sup>a</sup> edición). Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana.

# *GLOSARIO*



# A

- **Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA):** Aminoácido con actividad de neurotransmisor presente en el cerebro y también en el corazón, pulmones, riñones y ciertas plantas.
- **Acúfenos:** Ruido producido en el oído que puede ser escuchado por otra persona, en especial si utiliza un fonendoscopio.
- **Afectividad:** Relativo a emociones, estados de ánimo o sentimientos.
- **Agranulocitosis:** Trastorno sanguíneo caracterizado por una reducción grave del número de granulocitos (basófilos, eosinófilos y neutrófilos), que da lugar a fiebre, postración y úlceras sangrantes del recto, la boca y la vagina.
- **Alteraciones de la libido:** Energía psíquica o conducta instintiva asociada con el placer, creatividad o deseo sexual.
- **Alteraciones del gusto:** Sentido por el que se perciben diferentes sabores presentes en las sustancias solubles que entran en contacto con la lengua, y que dirige impulsos nerviosos a los centros especiales del gusto situados en la corteza cerebral y en el tálamo.
- **Alucinaciones:** Experiencia visual subjetiva en ausencia de una evidencia objetiva del estímulo correspondiente. Dichas alucinaciones generalmente se asocian a trastornos orgánicos agudos como la psicosis confusional tóxica, el delirio, las enfermedades cerebrales focales, así como en cualquier estado de esquizofrenia.
- **Amnesia anterógrada:** Incapacidad para recordar acontecimientos ocurridos hace mucho tiempo, conservando la capacidad para recordar los acontecimientos recientes. Amnésica: Pérdida de memoria producida por una lesión cerebral o por un choque emocional grave. Algunos tipos de amnesia son la amnesia anterógrada, la amnesia postraumática y la amnesia retrógrada.
- **Anafilaxia:** Reacción exagerada de hipersensibilidad ante la exposición a un antígeno al que el sujeto había estado previamente expuesto. La respuesta, que está mediada por anticuerpos correspondientes a la clase IgE de inmunoglobulinas, provoca la liberación de histamina, de quinina y de sustancias que afectan al músculo liso.

- **Anemia aplásica;** Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre, como consecuencia de una insuficiencia medular, que no es capaz de generar nuevas células. Puede deberse a una enfermedad neoplásica de la médula ósea o bien a la destrucción de la misma como consecuencia de la exposición a compuestos químicos tóxicos, a radiaciones ionizantes o a fármacos.
- **Angioedema:** Edema localizado en las capas más profundas de la piel.
- **Anómala:** Desviación de lo que se considera normal. 2. malformación congénita, como la ausencia de una extremidad o la presencia de un dedo supernumerario.
- **Ansiedad:** Diagnóstico de enfermería, aprobado por la NANDA, que hace referencia a un sentimiento de intranquilidad, desasosiego, agitación, incertidumbre y miedo, que aparece al prever una situación de amenaza o de peligro, generalmente de origen intrapsíquico más que externo y cuya causa suele ser desconocida o no admitida.
- **Ansiolítico:** Sedante o tranquilizante menor que se emplea fundamentalmente para el tratamiento de los episodios de ansiedad. Algunos tipos de ansiolíticos son los barbitúricos, las benzodiazepinas, la clormezanona, la hidroxicina, el meprobamato y el tibamato.
- **Anticonvulsivas:** Relativo a una sustancia o procedimiento que previene o reduce la intensidad de las convulsiones epilépticas o de otros fenómenos convulsivos.
- **Apnea:** Ausencia de respiración espontánea. Algunos tipos de apnea son: apnea cardíaca, apnea de deglución, apnea del sueño, apnea periódica del recién nacido, apnea primaria, apnea refleja y apnea secundaria.
- **Ataxia:** Trastorno caracterizado por una alteración en la capacidad de coordinar los movimientos. La marcha inestable y el desequilibrio postural están producidos por una lesión localizada en la médula espinal o en el cerebelo.

## B

- **Broncospasmo:** Contracción anormal del músculo liso de los bronquios que origina un estrechamiento agudo y una obstrucción de las vías respiratorias. La tos con sibilancias generalizadas suele indicar la existencia de este trastorno.

## C

- **Catatónicos:** Estado o trastorno caracterizado por una alteración motora patente, que se manifiesta generalmente como inmovilidad con rigidez muscular extrema o, con menos frecuencia, como una actividad excesivamente impulsiva.

## D

- **Delirium tremens:** Reacción psicótica aguda, a veces mortal, producida por la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas durante un largo período de tiempo. Esta reacción puede presentarse tras un período prolongado de ingesta alcohólica sin una adecuada ingesta de alimentos o durante un período de abstinencia; puede estar provocada por una lesión o infección cefálica o ser el resultado de la retirada parcial o total del alcohol tras beber de forma prolongada.
- **Despersonalización:** Sentimiento de extrañeza o irrealidad con respecto a uno mismo o su ambiente, a menudo debido a ansiedad.
- **Disartria:** Dificultad para hablar, con mala articulación de las palabras, como resultado de una interferencia en el control de los músculos del lenguaje, normalmente debido a lesión de un nervio motor central o periférico.

# E

- **Eritrodermia:** Cualquier dermatosis asociada a un enrojecimiento anormal de la piel.
- **Euforia:** sensación o estado de bienestar o excitación. 2. sensación exagerada o anormal de bienestar físico y emocional que no se basa en la realidad o verdad, es desproporcionada a la causa e inadecuada para la situación.
- **Exacerbación paradójica:** Aumento de la gravedad de una enfermedad o trastorno señalado por una mayor intensidad de los signos y síntomas del paciente que está en tratamiento.
- **Excitación inusual:** Estado de excitación extrema que puede aparecer cuando un paciente es incapaz de mantener la inmovilidad catatónica.

# F

- **Factores psicosociales:** Factores hereditarios de estilo de vida y factores ambientales que aumentan las posibilidades de desarrollar una enfermedad cardíaca. Algunos de estos factores son el consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la obesidad, los alimentos que aportan grasas exógenas y los factores hereditarios.

# G

- **Glucurónido:** Trastorno familiar caracterizado por la presencia de un umbral renal reducido para la glucosa. Los niveles de glucosa en sangre pueden ser normales aunque ésta sea excretada en la orina.

# H

- **Hipersomnia:** Sueño de excesiva profundidad o duración anormal, habitualmente causado por factores psicológicos más que físicos y caracterizados por un estado de confusión al despertar. 2. somnolencia extrema, a menudo asociada con letargia. 3. trastorno caracterizado por períodos de sueño profundo y largo.
- **Hiponatremia:** Concentración de sodio plasmático inferior a la normal, causada por la excreción inadecuada de agua o por un exceso de agua circulante en el torrente sanguíneo. En los casos graves, la persona puede desarrollar una intoxicación acuosa, con confusión y letargia, lo que provoca excitabilidad muscular, convulsiones y coma.
- **Hipotensión:** Enfermedad en la que la presión sanguínea no es la adecuada para la perfusión y oxigenación normal de los tejidos. Puede estar ocasionada por la expansión del espacio intravascular, por la disminución del volumen intravascular o por una contractilidad cardíaca disminuida

# O

- **Obsesivos:** Caracterizado o relacionado con la tendencia a realizar actos repetitivos o rituales, habitualmente como medio para liberar la tensión o la ansiedad.

# P

- **Púrpura:** Trastorno hemorrágico grave caracterizado por hemorragias en los tejidos, especialmente bajo la piel o las mucosas, provocando la aparición de equimosis o petequias. La púrpura no trombocitopénica y la púrpura trombocitopénica son los dos tipos principales de púrpura.

# S

- **Shock anafiláctico:** Reacción sistémica de hipersensibilidad de carácter grave y a veces mortal, que es consecuencia de la exposición a una sustancia sensibilizante, tal como un fármaco, una vacuna, ciertos alimentos, un suero, un extracto alergénico, un veneno de insectos o una sustancia química. Puede desarrollarse en un plazo de segundos desde el momento de la exposición, y generalmente se caracteriza por dificultad respiratoria y colapso vascular.

***ANEXOS***

## TARJETA AMARILLA DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA ESPAÑA

### CONFIDENCIAL

#### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso (kg) \_\_\_\_\_

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FÁRMACO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

\*Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (p. ej., mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

#### OBSERVACIONES ADICIONALES

.....  
 .....  
 .....

#### MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre y apellidos .....

Dirección .....

Población .....

Teléf. ....

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Fuente:** Véase la Fig. 11-8. de FLORES, J. (1997). “Farmacología humana”. España: MASSON, S.A.

**TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS  
CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES**

	<b>A</b> <b>(respuesta exagerada)</b>	<b>B</b> <b>(respuesta peculiar)</b>
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

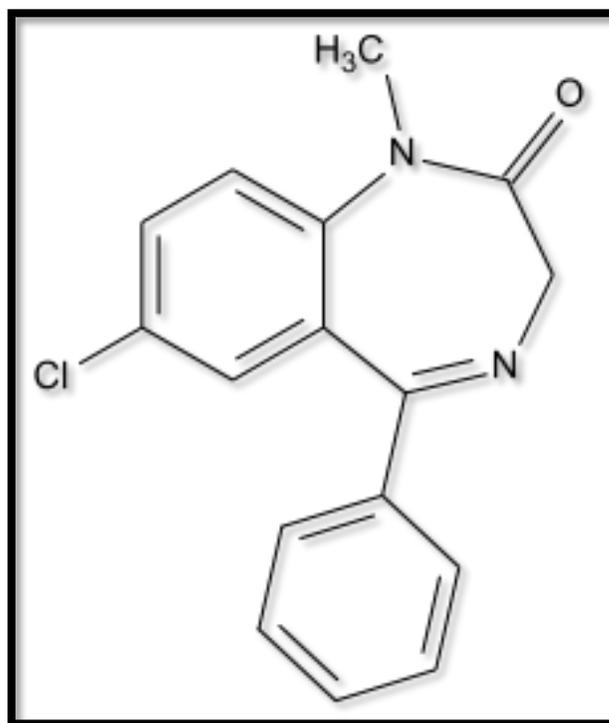
**Fuente:** Véase la Fig. 9-1. de FLORES, J. (1997). “*Farmacología humana*”. España: MASSON, S.A.

## CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS BIPOLARES

TIPO DE TRASTORNO	CLASIFICACIÓN	
	DSM-IV <i>(El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)</i>	CIE-10 <i>(Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud)</i>
Trastorno bipolar I, episodio maníaco único	(296.0x)	F30.x
Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco	(296.40)	F31.0
Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco	(296.4x)	F31.x
Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto	(296.6x)	F31.6
Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo	(296.5x)	F31.x
Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado	(296.7)	F31.9
Trastorno bipolar II	(296.89)	F31.8
Trastorno ciclotímico	(301.13)	F34.0
Trastorno bipolar no especificado	-	F31.9

**Fuente:** DSM-IV-TR. (1995) “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” (p.324). España: MASSON, S.A.

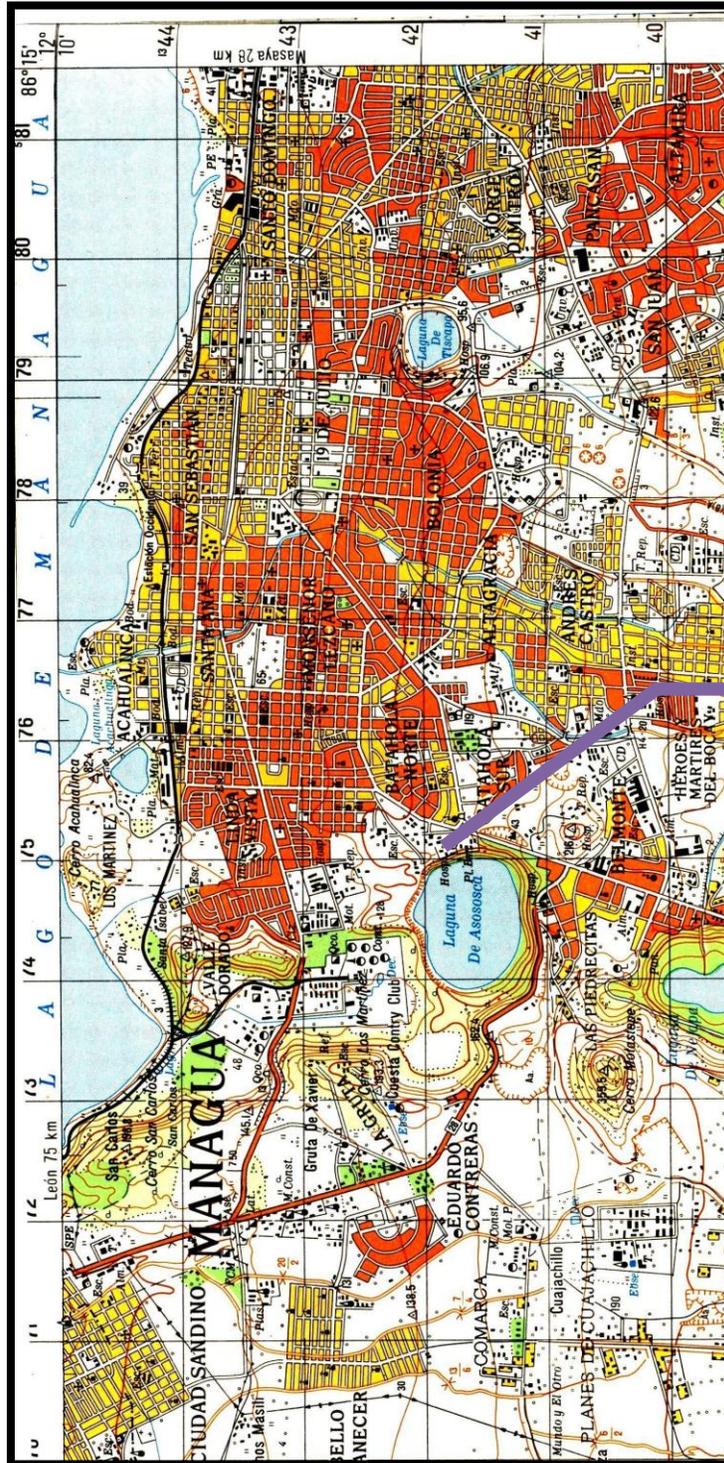
## DIAZEPAM



**Fuente:** Martindale (2009) *“The Complete Drug Reference”* USA: Pharmaceutical Press.

- **Nomenclatura**  
Diazepamum
  
- **Fórmula química**  
7-Cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
  
- **Fórmula molecular:**  
 $C_{16}H_{13}ClN_2O = 284,7$

## UBICACIÓN DISTRITAL DEL HOSPITAL DE ATENCIÓN PSICOSOCIAL



Ámbito  
de estudio

Fuente: Instituto Nicaragüense de Estudios Territoriales – INETER

## HOSPITAL DOCENTE DE ATENCIÓN PSICOSOCIAL “DR. JOSÉ DOLORES FLETES VALLE” IMAGEN SATELITAL



**Fuente:** NASA World Wind / Google Earth

TABLA 1.

**EXPEDIENTES DE PACIENTES DEL PABELLÓN 3 Y 4 EN EL HOSPITAL DOCENTE DE ATENCIÓN PSICOSOCIAL  
"DR. JOSÉ DOLORES FLETES VALLE". AGOSTO - OCTUBRE 2010**

EXPEDIENTE	ASISTENCIA	EDAD	SEXO	ESTADO CIVIL	ESCOLARIDAD	OCUPACIÓN	LOCALIDAD	MUNICIPIO
Paciente 1	Reingreso	23	Masculino	Soltero	Secundaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 2	Reingreso	48	Masculino	Soltero	Secundaria	Sin Ocupación	Managua	San Rafael del Sur
Paciente 3	Ingreso	46	Masculino	Soltero	Primaria	Sin Ocupación	Boaco	Boaco
Paciente 4	Ingreso	44	Masculino	Soltero	Superior	Agrónomo	Chontales	Juigalpa
Paciente 5	Reingreso	31	Masculino	Casado	Ignorado	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 6	Ingreso	28	Masculino	Soltero	Superior	Sin Ocupación	Esteli	Condega
Paciente 7	Ingreso	27	Masculino	Soltero	Primaria	Peluquero	Managua	Managua
Paciente 8	Reingreso	29	Masculino	Soltero	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 9	Ingreso	38	Masculino	Soltero	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 10	Reingreso	26	Femenino	Soltera	Secundaria	Comerciante	Managua	Managua
Paciente 11	Reingreso	33	Femenino	Acompañana	Primaria	Sin Ocupación	Matagalpa	Matagalpa
Paciente 12	Reingreso	22	Femenino	Acompañana	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 13	Reingreso	46	Femenino	Soltera	Superior	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 14	Reingreso	48	Femenino	Divorciada	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 15	Reingreso	18	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Masaya	Masatepe
Paciente 16	Reingreso	19	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Masaya	Nindirí
Paciente 17	Ingreso	25	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 18	Reingreso	55	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 19	Reingreso	18	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 20	Reingreso	23	Femenino	Casada	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 21	Reingreso	47	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Jinotega	Yali
Paciente 22	Reingreso	35	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Matagalpa	Río Blanco
Paciente 23	Reingreso	23	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Chontales	Juigalpa
Paciente 24	Ingreso	37	Femenino	Viuda	Superior	Sin Ocupación	León	León
Paciente 25	Reingreso	58	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 26	Reingreso	19	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Masaya	Nindirí
Paciente 27	Reingreso	19	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 28	Reingreso	23	Femenino	Soltera	Secundaria	Sin Ocupación	Chontales	Juigalpa
Paciente 29	Reingreso	54	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 30	Reingreso	25	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 31	Ingreso	38	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua
Paciente 32	Ingreso	38	Femenino	Soltera	Primaria	Sin Ocupación	Managua	Managua

Fuente: Ficha de recolección de datos

**EXPEDIENTES DE PACIENTES DEL PABELLÓN 3 Y 4 EN EL HOSPITAL DOCENTE DE ATENCIÓN PSICOSOCIAL  
“DR. JOSÉ DOLORES FLETES VALLE”. AGOSTO - OCTUBRE 2010**

**TABLA 1.**

DIAGNÓSTICO DE INGRESO	FÁRMACO	RAM
Trastorno Afectivo Bipolar: I Psicomaniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Tastornos Gastrointestinales
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar: Sintomas Psicótico	Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Ansiedad
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Taquicardia
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Ansiedad
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Crónica	Diazepam (5 mg) Tableta	Ansiedad
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Tembler
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	No RAM
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Hipotensión
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (5 mg) Tableta	Alucinaciones
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Sedación
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Somnolencia
Trastorno Afectivo Bipolar	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Cefalea
Trastorno Afectivo Bipolar: Face Maniaca	Diazepam (10 mg) Ampolla, Diazepam (5 mg) Tableta	Alucinaciones

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 2.**

**DISTRIBUCIÓN POR SEXO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	9	28.1	28.1	28.1
	Femenino	23	71.9	71.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 3.**

**DISTRIBUCIÓN POR EDAD**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 18 - 28	15	46.9	46.9	46.9
29 - 39	8	25.0	25.0	71.9
40 - 50	6	18.8	18.8	90.6
51 - Más	3	9.4	9.4	100.0
Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 4.**

**ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA DIAGNOSTICADA**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Trastorno Afectivo Bipolar: I Psicomaniaca	1	3.1	3.1	3.1
Trastorno Afectivo Bipolar	20	62.5	62.5	65.6
Trastorno Afectivo Bipolar: Fase Maniaca	9	28.1	28.1	93.8
Trastorno Afectivo Bipolar: Síntomas Psicótico	1	3.1	3.1	96.9
Trastorno Afectivo Bipolar: Fase Crónica	1	3.1	3.1	100.0
Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 5.**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Parenteral y Oral	21	65.6	65.6	65.6
Oral	9	28.1	28.1	93.8
Parenteral	2	6.3	6.3	100.0
Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 6.**

**PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	25	78.1	78.1	78.1
	No	7	21.9	21.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 7.**

**CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Más frecuente	15	60.0	60.0	60.0
	Menos frecuente	7	28.0	28.0	88.0
	Muy rara	3	12.0	12.0	100.0
	Total	25	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 8.**

**REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS PRESENTADAS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sedación	6	18.8	18.8	18.8
	Trastorno Gastro Intestinales	1	3.1	3.1	21.9
	Somnolencia	9	28.1	28.1	50.0
	Ansiedad	3	9.4	9.4	59.4
	Taquicardia	1	3.1	3.1	62.5
	Temblor	1	3.1	3.1	65.6
	Hipotensión	1	3.1	3.1	68.8
	Alucinaciones	2	6.3	6.3	75.0
	Cefalea	1	3.1	3.1	78.1
	No RAM	7	21.9	21.9	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 9.**

**SEXO vs PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS**

	PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS		Total
	Sí	No	
DISTRIBUCIÓN POR SEXO Masculino	8	1	9
Femenino	17	6	23
Total	25	7	32

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA 10.**

**EDAD vs PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS**

	PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS		Total
	Sí	No	
DISTRIBUCIÓN POR EDAD 18 - 28	10	5	15
29 - 39	6	2	8
40 - 50	6	0	6
51 - Más	3	0	3
Total	25	7	32

**Fuente:** Ficha de recolección de datos



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA

RECINTO UNIVERSITARIO "RUBÉN DARÍO"  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA



FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

*Reacciones adversas medicamentosas, por el uso de diazepam en pacientes internos de 18 - 60 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, de los pabellones 3 y 4 en el Hospital Docente de Atención Psicosocial "Dr. José Dolores Fletes Valle". Agosto - Octubre 2010.*

**PACIENTE**

1. Número de expediente: \_\_\_\_\_ No. de ficha: \_\_\_\_\_
2. Sexo    a) Masculino        b) Femenino
3. Procedencia    a) Urbano        b) Rural
4. Edad    a) 18-28 Años      
            b) 29-39 Años      
            c) 40-50 Años      
            d) 51 a Más Años

**DIAGNOSTICO CLÍNICO**

5. Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
6. Respuesta al tratamiento:    a) Buena        b) Regular        c) Mala
7. Otras patologías:    a) Renal        b) Hepática      
                            c) Cardíaca        d) Diarreas y/o vómitos
- \_\_\_\_\_
- e) Otros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Fuente:** Grupo de investigación

**REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)**

8. Presencia de (RAM): a) Si  b) No
9. Gravedad de la reacción: a) Leve  b) Moderada  c) Severa  d) Mortal

10. Presencia de Síntomas:

**Más frecuentes**

- a) Ataxia  b) Debilidad muscular  c) Sedación  d) Somnolencia

**Menos frecuentes**

- |   |  |   |
|---|--|---|
| a) Alteraciones de la libido <input type="checkbox"/> | b) Amnesia anterógrada <input type="checkbox"/>                | c) Ansiedad <input type="checkbox"/>              |
| d) Cambios en la salivación <input type="checkbox"/>  | e) Cefalea <input type="checkbox"/>                            | f) Confusión <input type="checkbox"/>             |
| g) Depresión mental <input type="checkbox"/>          | h) Dificultad en el habla o disartria <input type="checkbox"/> | i) Excitación paradójica <input type="checkbox"/> |
| j) Palpitaciones <input type="checkbox"/>             | k) Retención o incontinencia urinaria <input type="checkbox"/> | l) Taquicardia <input type="checkbox"/>           |
| m) Temblor <input type="checkbox"/>                   | n) Trastornos gastrointestinales <input type="checkbox"/>      | o) Trastornos visuales <input type="checkbox"/>   |
| p) Vértigo <input type="checkbox"/>                   |  |   |

**Muy raros**

- |   |   |  |
|---|---|--|
| a) Alucinaciones <input type="checkbox"/>                       | b) Conducta rara <input type="checkbox"/>       | c) Depresión respiratoria <input type="checkbox"/>               |
| d) Despersonalización o desorientación <input type="checkbox"/> | e) Disfunción hepática <input type="checkbox"/> | f) Efectos extra piramidales distónicos <input type="checkbox"/> |
| g) Excitación inusual <input type="checkbox"/>                  | h) Flebitis <input type="checkbox"/>            | i) Hipersensibilidad <input type="checkbox"/>                    |
| j) Hipotensión <input type="checkbox"/>                         | k) Ictericia <input type="checkbox"/>           | l) Ilusiones <input type="checkbox"/>                            |
| m) Insomnio <input type="checkbox"/>                            | n) Irritabilidad <input type="checkbox"/>       | o) Nerviosismo <input type="checkbox"/>                          |
| p) Pensamiento anormal <input type="checkbox"/>                 | q) Reacción alérgica <input type="checkbox"/>   | r) Trastornos hemáticos <input type="checkbox"/>                 |

11. Observaciones adicionales:

---



---



---



---



---

Elaborado por: Iván Eugenio García Ramírez

Fuente: Grupo de investigación