

Diazepam

1.- Grupo Farmacoterapéutico:

Benzodiazepina de acción prolongada:

- Tranquilizante
- Ansiolítico

2.- Formas farmacéuticas registradas:

- Comprimidos 5 mg
- Comprimidos 10 mg
- Solución inyectable 10 mg/ml
- Solución inyectable 5 mg/ml
- Solución inyectable 10 mg/2 ml

3.- Indicaciones terapéuticas:

a.- Comprimidos:

- Ansiedad: Está indicado únicamente cuando el trastorno es grave, incapacitantes o provoca mucho estrés al paciente.
- Alivio sintomático de la ansiedad, la agitación y la tensión debidas a estados psiconeuróticos y alteraciones situacionales pasajeras.
- Para alivio de espasmos musculares reflejos secundarios a un traumatismo local.
- Para combatir la espasticidad secundaria a lesiones de las interneuronas medulares o supramedulares.
- Como coadyuvante para el alivio del dolor músculo-esquelético debido a espasmos o patología local.
- Como complemento en los trastornos mentales y orgánicos mayores.

b.- Ampollas:

- Sedación de base ante medidas terapéuticas o intervenciones estresantes.
- Medicación preoperatorio de los pacientes ansiosos o tensos.
- Tratar los estados de excitación asociados a la ansiedad y angustia agudas.
- Combatir la agitación motora.
- Combatir el delirium tremens
- Tratamiento agudo del estado epiléptico y otros estados convulsivos.
- Complemento para aliviar los espasmos musculares reflejos secundarios a un traumatismo local.
- Para combatir la espasticidad secundaria a lesiones de las interneuronas medulares o supramedulares.

4.- Dosificación:

- La dosis debe ser individualizada en función de la necesidad de cada paciente.
- Debe iniciarse con la dosis mínima eficaz para el trastorno a tratar.
- No debe prolongarse el tratamiento más de dos semanas sin una revisión previa del paciente.
- El tratamiento no debe suspenderse bruscamente sino ir reduciéndolo progresivamente.

- La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible y no debe superar los 3 meses (incluyendo el período de retiro paulatino).
- La inyección intravenosa debe realizarse siempre de forma lenta (0,5 a 1 ml/min) pues la administración rápida puede provocar disnea. Se recomienda mantener al paciente en posición supina por al menos una hora después de su administración. Se debe tener disponible equipo y material de resucitación.
- Cuando se vaya a administrar diazepam en infusión continua se sugiera que 2 ml de diazepam se mezclen con al menos 200 ml de cloruro de sodio o dextrosa y que la solución se utilice inmediatamente. Se recomienda utilizar botellas de vidrio porque hay evidencia de que el diazepam es absorbido en las bolsas plásticas.

a.- Solución inyetable:

- **Adultos y adolescentes:** Se recomienda una dosis parenteral de 2 a 20 mg intramuscular o intravenosa, en función del peso corporal, la indicación y la intensidad de los síntomas.
- **Niños:** Solo debe administrarse a niños cuando se ha sopesado cuidadosamente la indicación y el tratamiento debe ser lo más corto posible. La dosis habitual es de 0,1 a 0,3 mg/kg/día.

Anestesia:

- Premedicación una hora antes de la inducción de la anestesia:
- Adultos de 10 a 20 mg intramuscular
- Niños de 0,1 a 0,2 mg/kg
- Inducción: 0,2 a 0,5 mg/kg intravenosa.

Sedación consciente previa a intervenciones terapéuticas estresantes:

- Adultos: 10 a 20 mg intravenoso
- Niños: 0,1 a 0,2 mg/kg intravenoso
- Pacientes de mucho peso: 30 mg intravenoso
- El ajuste de la dosis se consigue administrando una inyección inicial de:
 - Adultos 5 mg (1ml)
 - Niños: 0,1 mg/kg
 - Incrementos del 50% de la dosis inicial cada 30 segundos

Ginecología y Obstetricia:

- Eclampsia: En caso de convulsiones inminentes: 10 a 20 mg intravenoso. Dosis adicionales si se considere necesario ya sea en inyección intravenosa o en infusión continua hasta 100 mg en 24 horas.
- Facilitación del parto: 10 a 20 mg intramuscular (o intravenoso en caso de excitación extrema). Cuando la dilatación del cuello uterino sea de 2 a 5 cm: 10 a 20 mg intravenoso facilitan las intervenciones obstétricas y la reparación de las incisiones de episiotomía.

Tétanos:

- De 0,1 a 0,3 mg/kg intravenoso cada 1 a 4 horas. Como alternativa se utiliza la infusión continua o por una sonda gástrica (3 a 4 mg/Kg/día)

Estado epiléptico:

- Efecto anticonvulsivo en el estado epiléptico: 0,15 a 0,25 mg/kg intravenoso. Se puede repetir la administración al cabo de 10 a 15 minutos o en infusión continua. La dosis máxima es de 3 mg/Kg/día.

Excitación:

- Excitación en los estados de ansiedad aguda, inquietud motora o delirium tremens: Dosis inicial de 0,1 a 0,2 mg/Kg intravenoso, repetida cada 8 horas hasta que cedan los síntomas agudos. Después debe continuarse por vía oral.

b.- Comprimidos:

- **Adultos:** La dosis inicial habitual es de 5 a 10 mg. En condiciones normales la dosis única oral máxima no debe ser mayor de 10 mg
- **Niños:** Como norma general la dosis es de 0,1 a 0,3 mg/Kg/día. Debe iniciarse con la dosis más baja.
- **Adultos mayores o en presencia de enfermedades debilitantes:** 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentando gradualmente según necesidad y tolerancia.

Pautas de tratamiento especiales:

- Solo debe administrarse a niños cuando se ha sopesado cuidadosamente la indicación y no debe utilizarse en menores de 6 meses
- Los pacientes geriátricos y las personas con anomalías de la función hepática y/o renal deben recibir una dosis menor para prevenir una posible intoxicación por acumulación y debe individualizarse.

5.- Contraindicaciones:

- Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Insuficiencia hepática severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Miastenia gravis
- Dependencia de sustancias depresoras del sistema nervioso central.
- Alcoholismo excepto en el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipercapnia crónica severa.
- En el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.
- En monoterapia para el tratamiento de la depresión o la ansiedad asociada con depresión (ya que esos pacientes tienen tendencias suicidas).

6.- Precauciones y Advertencias:**a. Generales:**

- Al suspender el tratamiento se puede presentar fenómeno rebote, por lo que se debe informar al paciente para que se disminuya la ansiedad en caso de que se presente.
- Es importante advertir al paciente que no cambie a una benzodiazepina de acción corta, pues podrían presentarse síntomas de abstinencia.
- Se recomienda administrar dosis menores a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, dado el riesgo de depresión respiratoria.
- Valorar con suma precaución el uso de benzodiazepinas en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción
- Extremar las precauciones al administrar diazepam por vía parenteral a pacientes con disfunción renal o hepática, insuficiencia pulmonar crónica, porfiria, adultos mayores, pacientes debilitados, coma y arteriosclerosis cerebral.
- Puede afectarse la capacidad de reacción de los pacientes presentándose enlentecimiento de los reflejos, lo que puede afectar de forma adversa la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.
- No deben seleccionarse venas muy pequeñas para la inyección. Debe evitarse totalmente la inyección intraarterial y la extravasación, pues pueden ocurrir trombosis venosas, flebitis, irritación local, tumefacción o alteraciones vasculares, sobre todo después de una inyección intravenosa rápida.

- Los efectos desinhibitorios de las benzodiazepinas pueden manifestarse en intentos de suicidios o conductas agresivas en pacientes con depresión.
- Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada que ocurre, más frecuentemente varias horas después de administradas, por lo que, en la medida de lo posible los pacientes deben poder dormir ininterrumpidamente por 7 a 8 horas después de administradas.

b.- Tolerancia:

- El uso continuado de diazepam durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción del mismo.

c. Dependencia y abuso farmacológico:

- Puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. Este riesgo se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

d.- Reacciones Psiquiátricas y Paradójicas:

- Con el uso de benzodiazepinas se han descrito reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ideas delirantes, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos conductuales adversos. En estos casos debe suspenderse la administración. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

e.- Ansiedad de rebote:

- Síndrome pasajero en el que reaparecen potenciados los síntomas que provocaron el tratamiento con diazepam. Puede presentarse al retirar el tratamiento. También puede cursar con otros síntomas como cambios del estado de ánimo, ansiedad o inquietud.

e. Embarazo:

- Se ha comunicado un posible aumento del riesgo de anomalías congénitas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.
- Deben evitarse durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa más inocua y sopesar bien el riesgo para el feto y la ventaja terapéutica prevista para la madre.
- La administración continua de benzodiazepinas durante el embarazo puede provocar hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria e hipotermia en el recién nacido.
- Durante el parto se debe prestar especial atención puesto que la administración de dosis únicas elevadas puede provocar arritmias, hipotonía, disminución de la fuerza de succión, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el recién nacido.
- Los niños de madres que han tomado crónicamente benzodiazepinas durante en los últimos meses del embarazo pueden desarrollar dependencia física y pueden estar en algún riesgo de desarrollar síntomas de retiro en el período posnatal.

f. Lactancia:

- El diazepam pasa a la leche materna, por lo que no se aconseja administrar a las madres lactantes.

7.- Efectos secundarios:

- Con mayor frecuencia: fatiga, somnolencia y debilidad muscular. Generalmente se presentan al inicio del tratamiento y suelen desaparecer en el curso del tratamiento sin necesidad de retirar el medicamento.
- Otros efectos secundarios son: ataxia, confusión, embotamiento emocional, disminución del estado de vigilia, estreñimiento, depresión, diplopía, disartria, alteraciones gastrointestinales, cefalea, hipotensión, oscilaciones de la frecuencia cardíaca, depresión circulatoria, incontinencia, aumento o disminución de la libido, náuseas, sequedad de boca o

hipersalivación, reacciones cutáneas, habla entrecortada, temblor, retención urinaria, mareos, vértigo y visión borrosa.

- Raramente se ha descrito paro cardíaco, elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina e ictericia.
- Por vía parenteral pueden presentarse trombosis venosa, flebitis, irritación local, tumefacción o alteraciones vasculares, sobre todo tras la inyección intravenosa rápida.

8.- Interacciones:

- Se pueden potenciar los efectos centrales si se administra con otros fármacos de acción central, como antipsicóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, hipnóticos, antiepilépticos, analgésicos opioides, anestésicos o antihistamínicos sedantes.
- Con el alcohol se corre el riesgo de que se potencie el efecto sedante.
- Entre el diazepam y los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (citocromo P450 III) se da una interacción que puede potenciar y prolongar sus efectos sedantes. Se ha demostrado esta interacción con cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina, omeprazol, eritromicina, isoniazida, rifampicina
- También puede alterar la eliminación metabólica de la fenitoína.
- La cisaprida puede potenciar de forma pasajera los efectos sedantes de las benzodiazepinas orales al acelerar su absorción.
- El ritonavir y el amprenavir reducen la aclaramiento de las benzodiazepinas y puede potenciar sus acciones (extrema sedación y depresión respiratoria).
- Puede causar inhibición de la levodopa.
- Los anticonceptivos orales pueden potenciar sus acciones.

9.- Sobredosis:

- Se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia. En casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.
- Tras la sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción.
- Debe prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- El antagonista benzodiazepínico flumazenilo (Lanexat®) no está indicado en los pacientes epilépticos que estén tratándose con benzodiazepinas, pues el antagonismo del efecto benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes.

Bibliografía:

Agencia Española de Medicamentos (www.egemed.es); Medicines, UK (www.medicines.org.uk); Expedientes para registro Valium®