

## ALTERACIONES HISTOLOGICAS DEL ENDOTELIO VENOSO HUMANO, SECUNDARIAS A LA APLICACION DE DIAZEPAM

\*ISIDRO MARTÍNEZ-DEL VALLE

\*\*JESÚS GARCÍA

\*\*\*RAÚL CASTAÑEDA-TRUJILLO

\*\*\*\*RICARDO PLANCARTE-SÁNCHEZ

### RESUMEN

Se realizó un estudio en 8 pacientes, 6 del sexo femenino y 2 del masculino a quienes se les efectuó safenoexáresis bilateral por várices primarias. Veinticuatro horas antes de la operación los pacientes recibieron 10 mg. de diazepam a través de la vena safena interna derecha, en la vena contralateral se administró agua bidestilada. El día de la intervención se disecaron 3 segmentos de safena interna en cada paciente: 2 que contenían los sitios de venopunción y el tercero que sirvió como control.

Se integraron 3 grupos de preparaciones, el A, que recibió diazepam, el B agua bidestilada y el C control. En el grupo A existió edema y depósitos de fibrina en el 100% y formación de trombos en el 87.5%. En el grupo B se observó edema en el 25% y formación de trombos en el 12.5%. En el grupo C sólo se observó fleboesclerosis como patología de fondo.

Con estos resultados concluimos que el diazepam produce inflamación del endotelio venoso y predispone a la formación de trombos.

Palabras clave: Diazepam intravenoso: complicaciones locales: daño venoso, tromboflebitis.

### SUMMARY

There was performed a study in 8 patients scheduled for saphenectomy.

Twenty hours before surgery, diazepam 10 mg was administered to the patients into the right internal saphenous vein. In the contralateral vein, water was placed.

The day of surgery, three portions of internal saphenous vein were dissected in each patient: two contains the puncture places and the third portion was the control.

There were three types of preparations:

A who contains diazepam, B water and C was the control.

In the A group, edema and fibrine deposits were present in 100%, thrombos in 87.5%. In the B group edema was present in 25% and thrombos in 12.5%. In the C group, phleboscrosis as pathologie was present.

With this results, it was concluded that diazepam intravenous produces endotelium inflammation.

Key words: Intravenous diazepam: local complications: vein damage, Thrombophlebitis.

### INTRODUCCION

**E**L diazepam es un derivado de las benzodiazepinas, sintetizadas por primera vez en 1933 e introducidas a la clínica médica por Randall y Cols. en 1961.<sup>51</sup> En 1966 se utilizó como anestésico endovenoso; desde entonces ha tenido aceptación universal en diferentes ramas de la medicina. Su valor es indiscutible para yugular síndromes convulsivos,<sup>34</sup> como coadyuvante de la anestesia local

en cirugía dental,<sup>8, 9, 28</sup> en diferentes procedimientos endoscópicos así como en estudios neuroradiológicos.<sup>36</sup> Ha demostrado ser más útil que otros fármacos en la medicación anestésica preoperatoria por su efecto tranquilizante, hipnótico y ansiolítico.<sup>14, 35</sup> Otro efecto valioso del diazepam es la producción de amnesia anterógrada, por lo que se emplea durante la inducción anestésica y como auxiliar de una cardioversión.<sup>7</sup> El uso tan extenso de este

\*Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital de Zona No. 32, IMSS.

\*\*Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital de Zona No. 8, IMSS.

\*\*\*Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital General del Centro Médico Nacional, IMSS.

\*\*\*\*Jefe del Servicio de Anestesiología y Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Cancerología, S.S.A.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología, Hospital General, CMN, IMSS.

Recibido: 20 de septiembre de 1984. Aceptado: 30 de noviembre de 1984.

Sobretiros: Raúl Castañeda Trujillo. Departamento de Anestesiología, Hospital General CMN. Ave. Cuauhtémoc 330, México, D.F. 06725.

medicamento se debe a su relativa inocuidad, por lo que en ocasiones se utiliza indiscriminadamente; sus efectos colaterales indeseables son mínimos, es de uso fácil y raramente produce alergias.

Uno de los inconvenientes del diazepam es la producción de dolor en el sitio de la inyección cuando se administra por vía endovenosa de intensidad y duración variable,<sup>2, 5, 11, 17, 20, 30, 31</sup> E. Langdom y Cols. mencionan el caso de una mujer de 52 años de edad que tres años después de haber recibido 10 mg de diazepam endovenosamente en el dorso de una mano aún presentaba dolor en el sitio de la inyección cuando utilizaba reloj o brazaletes.

La frecuencia de pacientes que perciben dolor durante la inyección de diazepam varía entre 15 y 22%. Otra complicación de mayor importancia es la flebitis y/o tromboflebitis, hasta en el 60% de los casos; llega a comprometer en algunas ocasiones la vitalidad de la extremidad afectada.<sup>3, 10, 12, 18, 22, 24, 25, 27, 35</sup> A.M. Hoare y Cols. en 1974 publicaron el caso de un hombre de 47 años de edad que recibió 20 mg de diazepam por vía endovenosa quien presentó flebotrombosis que condicionó en forma directa el desarrollo clínico y de gabinete de tromboembolias pulmonares de repetición.

Estudios recientes han demostrado histológicamente que el diazepam lesiona el endotelio venoso de las ratas en el 100% de los casos, ocasionando inflamación vascular, dilatación venosa, edema intersticial e infiltración de polimorfonucleares con organización trombótica subsecuente. Estas alteraciones se encontraron en razón directa a la dosis y al tiempo comprendido entre la administración del fármaco y la realización del estudio. Las máximas alteraciones ocurren en un periodo de 48 horas.<sup>29</sup> Knill y Evans demostraron lesiones más severas del endotelio vascular cuando el diazepam se administra intra-arterialmente en el conejo, que llega a producir necrosis y gangrena.

Hasta el momento actual las lesiones venosas que ocurren en humanos han sido valoradas clínicamente; no existiendo ningún estudio histológico. Por tal motivo el objetivo del presente trabajo es correlacionar las manifestaciones clínicas con las alteraciones histológicas del endote-

lio venoso humano secundarias a la administración del diazepam por vía endovenosa.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 pacientes, 6 del sexo femenino y 2 del masculino, con várices primarias y candidatos de safenoxéresis bilateral bajo los efectos de bloqueo peridural; la edad varió entre 30 y 60 años (X 46.0), valorados con riesgo anestésico grado I y II, de acuerdo a la ASA.

Veinticuatro horas antes de la intervención quirúrgica cada paciente recibió 10mg de diazepam intravenosamente en el miembro pélvico derecho, con técnica aséptica, lentamente con aguja hipodérmica calibre 25, señalando perfectamente el sitio de la venopunción. En el miembro pélvico contralateral se inyectó agua bidestilada en las mismas condiciones que el diazepam.

El día de la intervención se disecaron cuidadosamente tres segmentos de safena interna de cada paciente, que incluían los sitios de venopunción y el tercer segmento sirvió como control.

Se integraron 3 grupos de 8 segmentos cada uno. El grupo A recibió diazepam, el B agua bidestilada y el C sirvió como control.

Los segmentos fueron estudiados en el departamento de patología. Se hicieron tinciones de hematoxilina-eosina y se observaron por el mismo médico para tratar de evitar apreciaciones subjetivas.

## RESULTADOS

En el 100% de las 24 preparaciones estudiadas se encontró fleboesclerosis como patología de fondo. En el grupo A hubo alteraciones histológicas en la íntima, media y adventicia, con edema y formación de fibrina en el 100%; hubo trombos en el 87.5% de las preparaciones. (Cuadro I) (Fig. 1).

En el grupo B se vieron alteraciones menos importantes: edema en el 25% de las preparaciones y únicamente el 12.5% presentó formación de trombos. (Cuadro 2) (Fig. 2).

CUADRO I. GRUPO A, CORTE DE SAFENA INTERNA CON DIAZEPAM  
TINCION CON HEMATOXILINA-EOSINA

PREPARACION	I N T I M A			M E D I A		ADVENTICIA		
	Edema	Fibrina	Trombos	Migrac. Leucos.	Hemorr.	Hemorr.	Edema	Migrac. Leucos.
1	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	++	+	-	-	-	-
3	++	+++	++	++	++	++	++	++
4	+	++	++	++	++	++	+	-
5	++	+	-	++	+	-	-	-
6	++	++	+	++	++	++	-	+
7	++	+++	++	+++	+++	++	+	++
8	++	++	+	++	++	+	+	-

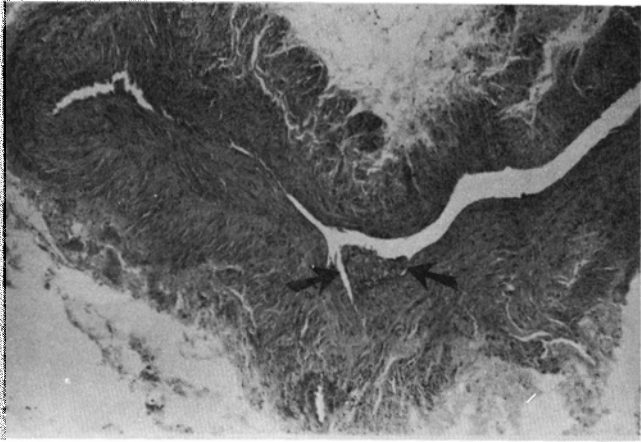


Figura 1. Trombosis reciente organizada, con infiltración de polimorfonucleares en la íntima del vaso.

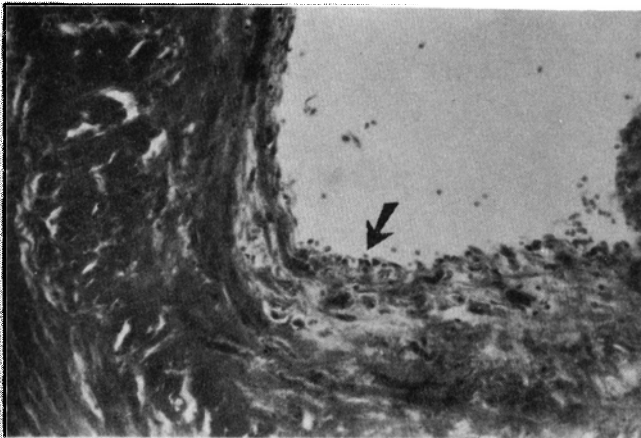


Figura 2. Edema endotelial, infiltrado de polimorfonucleares en la íntima del vaso; fragmentación de fibras musculares y elásticas.

CUADRO II. GRUPO B, CORTE DE SAFENA INTERNA CON AGUA BIDESTILADA.  
TINCION CON HEMATOXILINA-EOSINA

PREPARACION	I N T I M A			M E D I A		A D V E R T I C I A		
	Edema	Fibrina	Trombos	Migración Leucositos	Hemorragia	Hemorragia	Edema	Migración Leucositos
1	-	-	-	-	-	+	-	-
2	-	-	+	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	+	+	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	+	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-

En el grupo control únicamente se observó fleboesclerosis (Cuadro III) (Fig. 3).

En todos los pacientes las constantes vitales se conservaron dentro de límites normales antes, durante y después de la administración del diazepam. El 87.5% de los pacientes refirieron dolor en el sitio de aplicación del medicamento cuya intensidad fue variable.

DISCUSION

El diazepam es un derivado de las benzodiazepinas

sintetizado en 1933. Se han elaborado más de 2,000 benzodiazepinas cuya relación entre estructura y actividad fue estudiada por Sternbach. El primer fármaco sintetizado de este grupo es el clorodiazepóxido y a partir de él se crearon múltiples congéneres que han sido útiles clínicamente; sin embargo el medicamento que ha tenido aceptación universal es el diazepam, cuya estructura química la representa en la Fig. 4.

El diazepam a nivel del sistema nervioso central actúa deprimiendo el sistema límbico e induciendo un estado de tranquilidad por acción específica en la amígdala.

CUADRO III. GRUPO C, CORTE DE SAFENA INTERNA, CONTROL TINCION CON HEMATOXILINA-EOSINA

PREPARACION	I N T I M A			M E D I A		A D V E R T I C I A		
	Edema	Fibrina	Trombos	Migración Leucositos	Hemorragia	Hemorragia	Edema	Migración Leucositos
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	+	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-

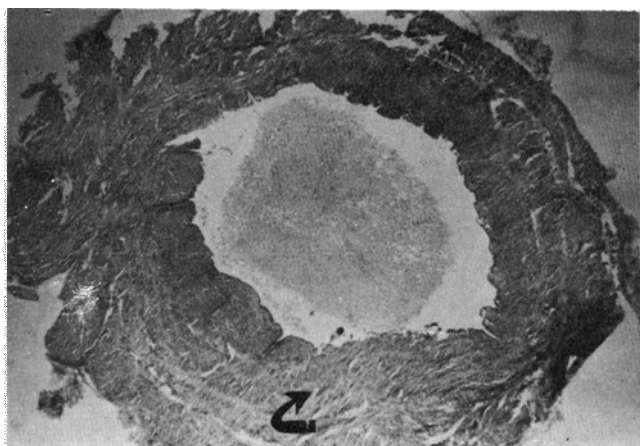


Figura 3. Segmento vascular con fleboesclerosis, engrosamiento irregular de la pared media por aumento de fibras colágenas. Su luz se observa ocupada parcialmente por células sanguíneas individualizadas.

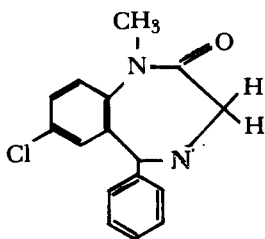


Figura 4. Fórmula del diazepam.

la, parte del sistema límbico que es la zona de relevo para la expresión de la emoción. El 30% de los pacientes que reciben diazepam presentan amnesia anterógrada<sup>6</sup>.

Los efectos cardiovasculares del diazepam son mínimos y se traducen en pobres efectos hemodinámicos a dosis farmacológicas.

Se describe en la literatura una frecuencia entre 3 y 62.5% de flebitis en el sitio de aplicación del diazepam<sup>1, 13, 16</sup> valorada desde el punto de vista clínico: dolor, hiperemia y endurecimiento en el trayecto venoso. En ningún estudio previo se han demostrado lesiones histológicas en venas humanas.

En nuestro estudio hubo flebitis clínica en un 87.5%, corroborada con estudio histológico. En el 100% de los casos había un proceso inflamatorio y en el 87.5%

formación de trombos, los cuales pueden ocasionar complicaciones más severas como lo mencionan Hoare y Cols.<sup>9</sup> La alta frecuencia de flebitis por la administración de diazepam ha sido estudiada por múltiples autoridades. Se han propuesto varios procedimientos para tratar de reducir estas complicaciones. Destacan los trabajos de Mattila y Cols. quienes recomiendan no administrar el medicamento en venas pequeñas, cambiar el vehículo y utilizar una emulsión grasa en vez del propilenglicol, ya que la emulsión grasa es poco irritante para el endotelio venoso, aunque el riesgo de producir reacciones anafiláticas reduce su valor clínico<sup>26</sup>.

E.D. Langdom ha propuesto que se efectúe lavado de la vena con solución salina con una mínima cantidad de heparina inmediatamente después de la administración del fármaco<sup>23</sup>. R.D. Brandstetter recomienda la aplicación local así como el uso de antiinflamatorios por vía sistémica<sup>4</sup>.

El diazepam es insoluble en agua y soluciones acuosas, por lo que el fabricante ha incluido diversos solventes orgánicos tales como el propilenglicol, alcohol etílico y benzoato de sodio entre otros. El fármaco no debe ser mezclado o diluido con otros medicamentos o soluciones; sin embargo en la práctica la mayoría de las veces el diazepam se administra diluido o mezclado en otras soluciones lo cual favorece la precipitación del medicamento. Esto probablemente condicione mayor frecuencia de flebitis, ya que los pacientes que reciben diazepam en las condiciones señaladas perciben dolor en el sitio de aplicación.

El estudio se efectuó 24 h después de la administración de diazepam. Se encontraron intensas alteraciones histológicas y autores como R.L. Kmill han demostrado en animales de experimentación que las alteraciones endoteliales ocurren entre 24 y 48 h después de la administración del fármaco. Las lesiones encontradas a las 24 h pueden agravarse posteriormente.

Se concluye que el diazepam es altamente irritante para el endotelio venoso humano; se produce inflamación y depósito de fibrina y predispone a la formación de trombos.

En estudios posteriores se buscarán medidas para tratar de reducir o impedir estas lesiones.

#### REFERENCIAS

1. — ANDERSEN K H: *Local irritation after intravenous injection of two diazepam preparations, diazemuls and stesolid*. Vgeskr Laeger. 1981;22:1654-1655.
2. — BULLIMORE D W: *A comparison of the incidence of injection pain with two different diazepam formulations-valium and diazemuls*. Clin Ther. 1982;4:367-368.
3. — BOGGIA R: *Thrombophlebitis following intravenous diazepam*. Br Dent J, 1981;151:42.
4. — BRANDSTETTER, R D: *Exacerbation of diazepam induced phlebitis by oral penicilamine*. Br. Med J, 1981;283:525.
5. — BURTON, G W: *Cremophor El. A diluent for diazepam*. Br. Med J, 1974;1:258.
6. — COLLINS J V: *Diazepam intravenoso*. En: *Anestesiología*. 2a. ed. Interamericana, México 1981, PP. 374-376.
7. — COOVER A J: *Diazepam given intravenously*. Jama 1973;224:1428.
8. — DIONNE R A: *Diazepam-induced thrombophlebitis*. J Am Dent Assoc, 1981;102:824-826.
9. — DONALDSON D: *Local complications with intravenous diazepam*. Can Dent Assoc J, 1979;45:337-341.
10. — DRISCOLL E J: *Thrombophlebitis after intravenous use of anes-*

- thesis y se lation: its incidence and natura history.* J Oral Surg. 1979;37:809-815.
11. — DROSDAL S: *Diazepam (diasemuls vitrum) and vein damages.* Tidsskr Nor Laegeforen, 1981;101:1477-1478.
12. — DUTT MK: *Saline flush, A simple method of reducing diazepam induced thrombophlebitis.* J R Soc Med, 1982;75:231-233.
13. — EDELEN W B: *Dangers of intravenously administered diazepam.* Am J Ophthalmol, 1981;91:278-279.
14. — FRIEDENBERG W, BARKER J: *Intravenous diazepam administration.* Jama, 1973;224:901
15. — GOODMAN K, GILMAN A: *Benzodicepinas*. En: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 5a. ed. Interamericana, México, 1978. pp. 182-183.
16. — GRAHAM W H, PAGANO R R: *Thrombophlebitis after intravenous diazepam can it be prevented?* Anesth Analg. 1977;56:409-413.
17. — GRAHAM W H: *Pain and clinical thrombophlebitis following intravenous diazepam and lorazepam.* Anesthesia, 1978;33:188-191.
18. — HEGARTY J E: *Sequelae after intravenous and flunitrazepam.* Br. Med J, 1977;2:1384-1385.
19. — HOARE A M: *Pulmonary embolus after diazepam sedation.* Jama 1974;230:210.
20. — JENSEN S: *Venous complications after intravenous administration of diazepam (diazepam) and dormicum (midazolam).* Br. J Anaesth, 1981;53:1083-1085.
21. — KNILL R L, EVANS D: *Pathogenesis of gangrene following intra-arterial injection of drugs. A new hypothesis.* Can Anaesth Soc, 1975;22:637-645.
22. — KORTTILA K: *Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentona and etomidato.* Acta Anaesthesiol Scand, 1980;24:227-230.
23. — LANGDOM E D: *Thrombophlebitis with diazepam used intravenously.* Jama, 1975;223:184-185.
24. — MADSEN P E: *Thrombophlebitis after intravenous injection of diazepam. Prevention with dilution of flushing with isotonic saline evaluated in a randomized clinical trial.* Ugeskr Laeger, 1980;142:643-644.
25. — MATTILA M A: *Prevention of diazepam-induced thrombophlebitis with cremophor as a solvent.* Br. J Anaesth, 1979;51:891-894.
26. — MATTILA M A: *Reduction of venous sequelae of intravenous diazepam with a fat emulsion as a solvent.* Br J Anaesth. 1981;53:1265-1268.
27. — MIKKELSEN H: *Local reactions after intravenous injections of diazepam, flunitrazepam and isotonic salien.* Br. J Anaesth, 1980;52:817-819.
28. — MITCHELL P F: *Diazepam associated thrombophlebitis: a review and discussion of posible prevention.* J Am Dent Assoc, 1980;101:492-495.
29. — PADFIELD A: *Thrombosis following diazepam.* Br J Anaesth, 1974;46:413.
30. — SCHOV D A: *Local reactions to intravenous diazepam in three different formulations.* Br. J Anaesth, 1980;52:609-611.
31. — SIEBKE H: *Reactions to intravenous injections of diazepam.* Br J Anaesth, 1976;48:1187-1189.
32. — SNOW C J: *Medicación preanestésica.* En: *Manual de Anestesia.* 4a. ed. Salvat, España, 1981. pp. 16-17.
33. — SNOW C J: *Bloqueo nervioso regional.* En: *Manual de Anestesia.* 4a. ed. Salvat, España, 1981. pp. 183-184.
34. — SNOW C J: *Anestesia Dental.* En: *Manual de Anestesia,* 4a. ed. Salvat, España, 1981. pp. 420-421.
35. — SYKES P: *Thrombophlebitis following intravenous diazepam.* Br Dent J; 1981;151:214.
36. — TICKIN H E: *Further experiences with diazepam for pre-endoscopic medication.* Gastrointestinal Endoscopic, 1968;15:91-92.