

Efecto del Diazepam sobre el Desarrollo Fetal

María BOFFIL CÁRDENAS*, Osaida SAINZ SUÁREZ, Clotilde del Cristo PRADO,
Nieves IGLESIA RODRIGUEZ, Freisman BLANCO MACHADO,
Belkis VERDECIA MACHADO, Orlando FLORES HERRERA & Luis E. DÍAZ COSTA

Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas y la Unidad de Toxicología Experimental,
Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Apdo. 860, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

RESUMEN. El diazepam se absorbe rápida y completamente después de la administración oral y atraviesa la barrera placentaria; su tasa de penetración en el tejido placentario es de 31,5% a las 4 horas, su vida media es prolongada y la existencia de metabolitos activos hace que su efecto sea acumulativo. Este trabajo se realizó en un modelo *in vivo*, usando 10 mg/Kg/día de diazepam intramuscular, en donde se estudió el efecto del diazepam sobre el desarrollo fetal, utilizando un modelo experimental en el cual se conformaron 3 grupos; el grupo 1 fue el control, el grupo 2 el tratado con el fármaco desde el día 6 de la gestación hasta el 14, y el grupo 3 el que recibió el diazepam en la última semana de gestación. Se determinaron las actividades enzimáticas de la Succínico deshidrogenasa, Fosfatasa Alcalina, ATPasa Na⁺K⁺ y ATPasa Ca²⁺, analizándose también la repercusión sobre el esqueleto fetal. Se comprobó que el diazepam produce reducción del número de neonatos en el grupo 2, disminución de la actividad de las 4 enzimas estudiadas, alteraciones en el peso fetal, de la placenta en el grupo 2 y en su contenido proteico en el grupo 3, así como alteraciones óseas en los 2 grupos tratados cuando fue comparado con el control. Las alteraciones en el esqueleto fetal son mayores en el grupo 2; estos hallazgos confirman en este modelo *in vivo* las afectaciones que provoca dicho fármaco en las enzimas estudiadas en el modelo *in vitro* y los posibles efectos en cuanto a la disminución del peso de los neonatos cuyas madres han usado el mismo durante la gestación.

SUMMARY. "Effect of diazepam on fetal development". Diazepam is quickly and completely absorbed after its oral administration. It crosses the placental barrier, its placental penetration rate is 31,5% at 4 hours of administration, its means life is long and the presence of active metabolites makes its effects accumulative. This assay was carried out in an *in vivo* model, using 10 mg/Kg./day, in which the diazepam effect on fetal development was assessed using an experimental model divided into three groups: group 1, control; group 2, treated with this drug from the 6th to 14th days of gestation; group 3 in which diazepam was administered in the last week of gestation. Enzymatic activities of succinic dehydrogenase, alkaline phosphatase, Na⁺K⁺ ATPase and Ca²⁺ ATPase as well as diazepam effect on fetal skeleton were evaluated. It was found that diazepam decreased the number of neonates in group 2 and the activity of the four mentioned enzymes. It caused disorders in fetal and placental weight in group 2, and in placental protein content in group 3, as well as bone disorders in the two treated groups when compared to the control group; there were more disorders in the fetal skeleton in group 2. These finding may explain disorders caused by diazepam from a molecular point of view regarding lower birth weight and immunodepression of neonates whose mothers have used this drug during pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El diazepam es un fármaco que se absorbe rápida y completamente después de la administración oral y atraviesa la barrera placentaria, siendo su tasa de penetración de 31,5% a las 4 horas. Su vida media es prolongada y la existen-

cia de metabolitos activos hace que su efecto sea acumulativo¹.

Se ha comprobado además, en un estudio en humanos, que la transferencia placentaria del diazepam ocurre desde las 16 semanas de gestación, con un transporte preferencial a la cavidad

PALABRAS CLAVE: Diazepam, Enzimas placentarias, Esqueleto fetal

KEY WORDS: Diazepam, Placental enzymes, Fetal skeleton

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

* e-mail: boffill@capiro.vcl.sld.cu, Fax: 053-422-27216