



Benzodiacepina de acción prolongada. Facilita la neurotransmisión fisiológica de carácter inhibitor mediada por GABA en distintas zonas del sistema nervioso central provocando un efecto ansiolítico, sedante, anticonvulsivante y miorrelajante. La miorrelajación se produce a nivel central ya que no actúa sobre el músculo ni la placa motora. Su administración no provoca fenómenos extrapiramidales.

USO CLÍNICO

Diversas aplicaciones derivadas de sus distintas funciones como depresor del sistema nervioso central (SNC):

- Ansiolítico para reducir síntomas de ansiedad, agitación e irritabilidad secundarios a patología de base o a stress ambiental.
- Sedación moderada para procedimientos cortos. Dada su vida media larga no suele ser el fármaco de elección para procedimientos invasivos, aunque su efecto ansiolítico puede aportar cierto efecto sinérgico.
- Es una opción terapéutica para los espasmos musculares del tétanos. Efectividad incierta para la espasticidad de la parálisis cerebral.
- Anticonvulsivante. Su eficacia para yugular las crisis y su perfil seguro, así como la posibilidad de administración rectal lo hacen un fármaco habitual en el tratamiento de las crisis y del estatus epiléptico.

No se ha demostrado su eficacia y seguridad en niños menores de 6 meses.

No se recomienda la utilización de formulaciones orales en menores de 6 meses y las parenterales en menores de 30 días por falta de experiencia clínica.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

No se ha establecido eficacia y seguridad en niños menores de 6 meses. Ansiolítico. Supresión sintomática de ansiedad, agitación y tensión psíquica.

- Oral: 0,12-0,8 mg/kg/día cada 6-8 h.
- Intravenoso: 0,04-0,3 mg/kg/dosis cada 2-4 h (máx. 0,6 mg/kg en un período de 8 h).

Antiepiléptico: tratamiento agudo de las crisis comiciales y del estatus epiléptico.

Intravenoso o intramuscular:

- Recién nacidos: **no recomendado** como agente de primera línea. Contiene ácido benzoico, benzoato sódico, benzil-alcohol, etanol 10% y propilenglicol. Su rápido aclaramiento del tejido cerebral, el estrecho rango terapéutico con la posibilidad de ocurrir efectos secundarios graves (depresión respiratoria y colapso circulatorio) con dosis impredecibles y cercanas a las dosis terapéuticas, y la presencia de benzoato sódico como excipiente que puede producir reacciones

tóxicas ("síndrome *gasping* neonatal") y disociar la albúmina de la bilirrubina aumentando el riesgo de kernicterus, hacen que otras benzodiazepinas (lorazepam, *midazolam*,...) sean preferibles como anticonvulsivantes, cuando los demás agentes terapéuticos han fallado.

- Lactantes >30 días y niños: 0,1- 0,3 mg/kg dosis (máximo 10 mg/dosis). Administrar lentamente (en 3-5 minutos) y repetir si precisa cada 5-10 minutos.

Rectal (si no se dispone de vía intravenosa):

- Recién nacidos-6 meses: **no recomendado**. Contiene ácido benzoico, benzoato, alcohol bencílico, etanol y propilenglicol como excipientes. Riesgo de reacciones tóxicas. Se han descrito casos de depresión respiratoria grave en recién nacidos que recibieron esta formulación.
- 6 m-1 año: no hay dosis establecidas.
- 1-5 años: 0,5 mg/kg.
- 6-11 años: 0,3 mg/kg.
- >12 años: 0,2 mg/kg.

De forma orientativa, en lactantes se puede administrar 5 mg a aquéllos con pesos comprendidos entre los 10-15 kg y 10 mg a los de más de 15 kg. Se puede repetir una nueva dosis cada 4-12 h si fuese necesario. No emplear más de 5 veces al mes o más de 1 vez cada 5 días.

Oral (profilaxis convulsiones febriles): 1 mg/kg/día cada 8 horas. Empezar con el primer signo de fiebre y continuar hasta 24 h después de su remisión

Miorrelajante: espasmos musculares (tétanos).

- Recién nacidos: no recomendado.
- Lactantes >30 d- 5 años. 1-2 mg/dosis cada 3-4 horas IV/IM.
- Niños >5 años: 5-10 mg/dosis cada 3-4 horas IV/IM.

Sedante: sedación moderada para procedimientos.

- Niños menores de 6 meses: no recomendado.
- Niños >6 meses: 0,2-0,3 mg/kg (máx. 10 mg) VO. 45-60 minutos antes del procedimiento 0,05-0,1 mg/kg (en 3-5 min) IV. y titular dosis (no superar 0,25 mg/kg)
- Adolescentes: 10 mg VO. 45-60 minutos antes del procedimiento 5 mg IV. Si precisa repetir dosis de 2,5 mg.

Insuficiencia renal o hepática:

- En pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada las concentraciones plasmáticas y la semivida pueden aumentar hasta 5 veces por lo que se recomienda emplear dosis menores (un 50%). Se contraindica su uso en el fallo hepático grave.
- En los pacientes con insuficiencia renal también se recomienda emplear con cautela por posible acúmulo de metabolitos activos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a diazepam o a algún excipiente. Posible hipersensibilidad cruzada con otras benzodiazepinas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Evitar, por riesgo de fracaso respiratorio, en pacientes con depresión del SNC, miastenia grave, apnea obstructiva del sueño, depresión del nivel de conciencia o insuficiencia respiratoria grave.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Ansiedad asociada a depresión.

PRECAUCIONES

- Su efecto depresor del sistema nervioso central (SNC) hace que si se va a emplear diazepam a dosis elevadas sea recomendable disponer de material para garantizar un soporte ventilatorio adecuado e, idealmente, de medicación para revertir sus efectos (flumacénilo).
- Emplear con cautela en aquellos pacientes que estén recibiendo otros fármacos depresores del nivel de conciencia pues se incrementa el riesgo de hipotensión y debilidad muscular.
- Reducir dosis en los pacientes con fallo hepático leve-moderado y administrar con prudencia a los pacientes con hipoalbuminemia o insuficiencia renal.
- Valorar reducir dosis en pacientes muy debilitados o con insuficiencia respiratoria grave para evitar inducir un fracaso respiratorio.
- En los neonatos y lactantes pequeños el metabolismo hepático del diazepam está enlentecido con lo que aumenta el riesgo de acumulación de fármaco y metabolitos activos, especialmente con la administración de dosis repetidas.
- Se han descrito casos de estatus epiléptico tónico desencadenado tras administración de diazepam a pacientes con crisis de *petit mal*.
- El uso prolongado de diazepam puede inducir tolerancia mientras que su retirada brusca tras un tratamiento crónico puede provocar síndrome de abstinencia, así como recurrencia de las crisis epilépticas.
- Tanto el diazepam como su metabolito activo se excreta en pequeña cantidad en la leche materna pudiendo inducir efectos indeseados en el niño (sedación y escasa succión en el lactante), sobre todo con dosis repetidas o altas y en el periodo neonatal. El uso puntual y a baja dosis de diazepam es compatible con la lactancia (nivel 1, bastante seguro, riesgo leve o poco probable). Para su uso en madres en este periodo se pueden elegir otras benzodiazepinas (lorazepam, midazolam) de duración corta, a la dosis mínima eficaz. Vigilar somnolencia y alimentación adecuada del lactante y desaconsejar compartir cama con el bebé si la madre está tomando este medicamento.
- Las presentaciones inyectables y las rectales contienen alcohol bencílico que puede provocar reacciones tóxicas y alérgicas en niños menores de tres años de edad. Se desaconseja su uso en recién nacidos y prematuros. Asimismo, el propilenglicol presente en formulaciones intravenosas o rectales también puede producir reacciones tóxicas graves en el periodo neonatal.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Depresión respiratoria y apnea, habitualmente en relación con sobredosificación o

administración demasiado rápida. Estos efectos pueden revertirse mediante la administración de flumazenilo.

- Los efectos adversos más comunes son los relacionados con la depresión del SNC: somnolencia, mareo, vértigos, torpeza, bradilalia, efectos paradójicos (irritabilidad, insomnio, ansiedad...), alteraciones del comportamiento, ataxia...
- Menos comunes: *rash*, estreñimiento, diarrea, náuseas, retención o incontinencia urinaria, visión borrosa, diplopia, ictericia leve, vasodilatación e hipotensión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Incremento de la depresión del SNC si se administra concomitantemente con neurolépticos, hipnóticos, otros ansiolíticos, antidepresivos, cisapride, cimetidina, alcohol y narcóticos.
- Los fármacos inhibidores del citocromo P450, los inhibidores de la proteasa, los azoles y la isoniazida aumentan los efectos del diazepam.
- Aumento de la toxicidad con: omeprazol, ketoconazol, valproato, fluvoxamina, etinilestradiol y menastrol.
- Disminuyen el efecto del diazepam el fenobarbital, la carbamacepina, la fenitoína y la rifampicina.
- El diazepam aumenta la acción de la digoxina y disminuye la de fenitoína.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes):

- Comprimidos: lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato magnésico y azul indigotina (E-132).
- Solución para inyección: etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, hidróxido sódico 0,1N, ácido benzoico (E-210), benzoato sódico (E-211) y agua para inyección.
- Gotas: sacarosa, sacarina de sodio, etanol (400 mg) y agua purificada.

Conservación: conservar a menos de 30 °C.

Se puede diluir en suero salino 0,9%, solución glucosada al 5% y al 10 %. Es estable al menos 24 horas.

Gotas: conservar a temperatura ambiente.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 29/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/80699/FT_80699.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Guía de uso de medicamentos durante la lactancia: Disponible en: www.e-lactancia.org
- U.S. Food and Drug administration [base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).