

DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE TETANOS. ESTUDIO COMPARATIVO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE - CALI

Dr. Javier Gutiérrez Jaramillo
Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna

Dr. Hernán Maldonado T.
Residente de Tercer Año del Departamento de Medicina Interna

RESUMEN: Se utilizó el Diazepam como única droga sedante y relajante muscular en un total de 65 pacientes con tétanos: 40 adultos y 25 neonatorum. Se comparó la mortalidad de ellos con dos grupos control en los cuales las drogas usadas fueron: Clorpromazina, fenobarbital y Metocarbamol. Los porcentajes de mortalidad fueron siempre menores en el grupo Diazepam, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa sin embargo, permiten concluir que el diazepam es, al menos, de igual efectividad. Por su fácil administración, mínimos efectos colaterales, y claro efecto relajante muscular creemos que el diazepam puede reemplazar a tratamientos combinados de Clorpromazina, Fenobarbital y Metocarbamol.

INTRODUCCION

Dentro de las enfermedades infecciosas el tétanos constituye todavía una de las principales causas de mortalidad en la ciudad de Cali, Colombia, como puede ser visto

CUADRO No. 1

Enfermedad	Ciudad											12 ciudades	
	Bogotá	Bristol	Cali	Caracas	Guatemala (G.G.)	La Plata	Lima	México (M.D.)	Ribeirão Preto	San Francisco	Santiago		Sao Paulo
<i>Defunciones*</i>													
Infecciones por estreptococos y septicemia (050-053).....	3	---	7	---	6	1	4	1	1	4	4	3	34
Lepra (060).....	2	---	4	---	---	2	---	1	2	---	---	2	14
Tétanos (061).....	2	---	17	4	1	2	6	4	2	---	1	8	47
Encefalitis infecciosa (082, 083).....	1	---	5	1	3	---	2	5	6	---	1	4	32
Hepatitis infecciosa (092).....	15	---	5	7	9	5	20	7	1	1	8	7	89
Rabia (094).....	4	---	5	---	---	---	1	1	---	---	---	1	12
Paludismo (110-117).....	1	---	9	---	1	---	---	---	---	---	---	---	8
Infecciones por cestodos (125, 126).....	3	---	---	1	5	2	15	2	4	---	8	3	43
Infecciones por hongos (132-134).....	2	---	2	5	3	2	1	---	2	4	---	4	25
<i>Tasas de mortalidad†</i>													
Infecciones por estreptococos y septicemia (050-053).....	0.4	---	1.0	---	1.0	0.2	0.4	0.1	0.6	1.1	0.7	0.3	0.5
Lepra (060).....	0.3	---	0.6	---	0.2	0.4	---	0.1	1.3	---	---	0.2	0.2
Tétanos (061).....	0.3	---	2.5	0.5	0.2	0.4	0.7	0.6	1.3	---	0.2	0.8	0.6
Encefalitis infecciosa (082, 083).....	0.1	1.0	0.1	0.4	---	0.4	0.6	0.8	---	0.3	0.7	0.4	0.4
Hepatitis infecciosa (092).....	2.7	---	0.7	1.0	1.4	1.0	2.2	1.0	0.6	0.3	1.4	0.8	1.2
Rabia (094).....	0.6	---	0.7	---	---	---	0.1	0.1	---	---	---	0.1	0.2
Paludismo (110-117).....	0.1	---	0.9	---	0.2	---	---	---	---	---	---	---	0.1
Infecciones por cestodos (125, 126).....	0.4	---	---	0.1	0.8	0.4	1.7	0.3	2.6	---	1.4	0.3	0.6
Infecciones por hongos (132-134).....	0.3	---	0.3	0.7	0.5	0.4	0.1	---	1.3	1.1	---	0.4	0.3

*Defunciones ponderadas expresadas al entero más cercano.

en un estudio sobre mortalidad uroana en varias capitales latinoamericanas hecho por la OMS (1). Según puede apreciarse en el cuadro número 1, en Cali las tasas de muerte por tétanos en pacientes de 15-74 años de edad, superan las de paludismo, rabia e infecciones por estreptococos y septicemias en los años 1962-1964. En ese grupo de enfermedades el tétanos ocupó el primer lu-

gar como causa de muerte con una tasa de 2.5 por 100.000 habitantes. Obsérvese también que la tasa de Cali es la más alta de todas las ciudades estudiadas y contrasta con la baja incidencia de tétanos en Bogotá. De las 47 muertes por tetanos en todas estas capitales latinoamericanas, 17 ocurrieron en Cali.

El correcto manejo de pacientes con tétanos es aspecto importante de la rutina hospitalaria en Cali. El presente estudio tiene por objeto el comparar diversos tratamientos que se han utilizado en el Hospital Universitario del Valle, Cali.

MATERIAL Y METODOS:

A partir de Febrero de 1968 a Mayo de 1970 todos los casos de tétanos llegados al Hospital Universitario del Valle fueron tratados con Diazepam como única droga relajante muscular y sedante.

Se logró reunir en total 65 casos divididos en 2 grupos:

40 tétanos adultos y 25 tétanos neonatorum. La mortalidad de estos dos grupos se comparó con 40 casos adultos y 25 neonatorum tratados en el período inmediatamente anterior. (GRUPO CONTROL A). Posteriormente la comparación se extendió al resto de todos los casos de tétanos atendidos en el Hospital desde su fundación (GRUPO CONTROL B, integrado por 124 adultos y 152 neonatorum). En resumen se revisaron 204

casos adultos y 202 neonatorum para un gran total de 406 casos. Los pacientes del grupo control A, recibieron el tratamiento rutinario en ese momento a base de clorpromazina, fenobarbital y metocarbamol. Los del grupo Control B, todos tratados entre 1960 y 1966, recibieron únicamente clorpromazina y fenobarbital.

Los casos fueron manejados por los médicos de los distintos servicios, limitándonos nosotros a observar los efectos de las drogas y a indicar cambios en su dosificación. Las pautas de manejo general de los pacientes tetánicos fueron las mismas en el grupo de Diazepam y en los grupos controles, incluyendo las pautas e indicaciones para la traqueostomía.

En los primeros casos se siguió la conducta rutinaria establecida en el Servicio de Infecto-adultos de hacer la traqueostomía en la mayoría de los casos. Posteriormente esta conducta fue variada para limitar la traqueostomía a los casos de peor pronóstico.

DOSIS DE DIAZEPAM EMPLEADAS

Tétanos Adulto: La dosis fue muy variable dependiendo de la respuesta observada en el paciente. Inicialmente la orden era de 1 amp. de 10 mg. ev. cada 4 horas dosis que posteriormente era modificada de acuerdo al efecto relajante, hasta llegar en algunos casos severos a administrar una dosis diaria de 360 mg.

Las inyecciones se aplicaron directamente en la vena y no diluidas en la Dextrosa evitando con esto la formación de precipitados que las hicieran inefectivas.

Tétanos neonatorum: La dosis total diaria promedio fue de 4.8 mgs. ev. con rangos que variaron desde 1 mg. a 9 mg. La dosis promedio diaria fue: 1,65 mgs./kg. con rangos de 0.69 a 3.58.

RESULTADOS:

- a) En el tipo adulto. Los cuadros 2 y 3 muestran la distribución por edad y sexo de los casos estudiados. Nótese las grandes limitaciones a este respecto.

El período de incubación de todos los pacientes del grupo Diazepam comparado con los grupos controles A y B fue muy similar entre sí.

Período de incubación promedio

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS CASOS ADULTOS SEGUN EL GRUPO DE TRATAMIENTO. ESTUDIO COMPARATIVO DE DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DEL TETANOS

	Sexo		Total
	Hombres	Mujeres	
Diazepam	16 16	24 24	40
Grupo Control A	17	23	40
Grupo Control B	66	58	124

$$P > .05 \quad \text{Chi}^2 = 3,715 \\ (2 \text{ G.L.})$$

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS CASOS SEGUN EL GRUPO DE TRATAMIENTO. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DEL TETANOS

Edad	Diazepam	Grupo control A.	Grupo Control B.
I - 10	10	11	36
II - 20	8	11	26
21 - 30	4	6	23
31 - 40	4	4	23
41 - 50	13	1	6
51 - 60	1	4	10
61 - 70	-	2	3
71 - 80	-	1	3
	40	40	114
	\bar{X} 27.3	\bar{X} 25.5	\bar{X} 25.5

$$\text{Chi}^2(8 \text{ G.L.}) = 6.528 \quad P > .05$$

Diazepam	:	8.1 días (sobre 29 casos)
Grupo Control A	:	8.8 días (sobre 28 casos)
Grupo Control B	:	8.7 días (sobre 100 casos)

Como puede verse en el Cuadro 4 la mortalidad en el grupo Diazepam fue menor que en el grupo inmedia-

CUADRO No. 4

MORTALIDAD DE LOS CASOS DE TETANOS ADULTO SEGUN EL TRATAMIENTO RECIBIDO. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DEL TETANO

	Diazepam	Control A	Control B
Vivos	30	22	74
Muertos	<u>10</u>	<u>18</u>	<u>50</u>
Total	40	40	124
% Mortalidad	25 %	45 %	40 %
diaz. v/s Control A	t = 1.92 p > .05		
diaz. v/s Control B	t = 1.84 p > .05		
diaz. v/s Control A + B	t = 1.90 p > .05		

tamente anterior (Control A) en los que se usó un tratamiento a base de Clorpromazina, Fenobarbital y Metocarbamol. Fue también menor en comparación con el de los 124 casos en los que se usó Clorpromazina y Fenobarbital (Grupo Control B). Sin embargo la diferencia no fue significativa estadísticamente, posiblemente debido al número reducido de casos.

CUADRO No. 5

MORTALIDAD EN LOS CASOS DE TETANOS NEONATORUM SEGUN EL TRATAMIENTO RECIBIDO. ESTUDIO COMPARATIVO DIAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DEL TETANOS

	Diazepam	Control A	Control B
Vivos	10	4	49
Muertos	<u>15</u>	<u>21</u>	<u>103</u>
Total	25	25	152
% mortalidad	60 %	84 %	68 %
diaz. v/s Control A	t = 1.96 p > .05		
diaz. v/s Control B	t = 1.91 p > .05		
diaz. v/s Control A + B	t = .97 p > .05		

b) En el Tétanos neonatorum: Los resultados fueron similares a los del grupo adulto: el % de mortalidad fue menor en el grupo Diazepam que en los dos grupos controles, pero nuevamente esta diferencia no fue estadísticamente significativa, diferencia que permaneció no significativa aún después de contrastar el grupo Diazepam con un grupo formado por la suma de los dos controles.

Al analizar la variable traqueostomía observamos los mismos resultados, es decir, menor % de mortalidad en el grupo Diazepam pero sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

COMENTARIOS SOBRE OTROS EFECTOS OBSERVADOS :

Se observó por lo general un buen efecto relajante, a los pocos minutos de aplicado el diazepam. El trismus y la hipertonia muscular cedían. El paciente toleraba mejor los estímulos externos: ruidos, movilización, etc. A pesar de las dosis altas empleadas los pacientes entraban en un estado de sedación, sin compromiso de su estado de conciencia obteniéndose de ellos una mayor colaboración en el manejo de su enfermedad. Esta es una diferencia importante con los grupos controles en los cuales muchos de los pacientes entraban en un estado profundo de somnolencia.

En todos los grupos se vio una respuesta variable día a día a las diferentes drogas relajantes musculares, necesiéndose modificar la dosis con frecuencia.

En los casos severos, caracterizados por periodos de incubación cortos y por la puerta de entrada a través de una inyección, los resultados fueron malos, observándose especialmente una acción muy corta de la droga.

En el grupo Control A hubo un sólo caso con puerta de entrada por inyección y murió. En el grupo Control B hubo 16 casos habiendo sobrevivido de estos solamente 3 pacientes.

Vale la pena llamar la atención de que en los 10 casos muertos en el grupo Diazepam, tenían el antecedente de haberseles aplicado inyección como puerta de entrada.

A medida que los espasmos iban cediendo en la evolución de la enfermedad, persistía en varios pacientes una hipertonia residual, la que no cedía fácilmente con la administración de la droga. Por esto recomendamos iniciar fisioterapia una vez hayan cedido los espasmos.

Los efectos colaterales fueron mínimos, solamente en una paciente hubo paro cardiorespiratorio que coincidió con la administración del Diazepam. Sin embargo el paciente salió con medidas de resucitación. En las siguientes dosis no se repitió el episodio. Fue para nosotros imposible saber si había sido efecto de la droga o una simple coincidencia con las complicaciones de la enfermedad. Un paciente presentó incoherencia que cesó al disminuir la dosis.

En ninguno de los pacientes hubo alteración de la presión arterial.

DISCUSION:

El Diazepam pertenece al grupo de las BENZODIAZEPINAS. Fuera de su acción sedante sobre sistema nervioso central, se le han encontrado dos propiedades importantes. Una anticonvulsiva y otra relajante muscular.

Sus propiedades como relajante muscular han sido investigadas en varias entidades que producen espasmos musculares (2,10). También ha sido utilizada en varios casos de tétanos adulto (3,4,5,6). Sin embargo en estos trabajos no hay un análisis estadístico para ver si efectivamente la droga reduce la mortalidad. El descenso en la mortalidad de 40-50 % a 26.1 % es muy similar al obtenido por nosotros en el tétano adulto. El efecto relajante muscular en los casos severos no es muy bueno debido a la corta acción de la droga.

También ha sido utilizado el Diazepam en el tratamiento de tétanos en niños incluyendo el tétanos neonatorum (5,6) y han sido comparados sus resultados con otras drogas relajantes musculares como la clorpromazina y el fenobarbital pero nuevamente sin un análisis estadístico y con muestras más pequeñas que la nuestra.

En nuestro trabajo observamos claramente los efectos relajantes musculares de la droga y su efecto sedante sin comprometer el estado de conciencia del paciente a pesar de las dosis altas empleadas en muchos de los casos. El sitio de acción de la droga ha sido investigado en animales, y posiblemente se encuentra en las polisinapsis de la medula espinal y estructuras supraespinales. Su efecto relajante es 10 veces superior al meprobamato. Sin embargo hay controversia acerca del efecto relajante del Diazepam (7). En dos estudios controlados: en uno fue superior al placebo y en otro no (8). En varios estudios no controlados se encontró que aliviaba la espasticidad muscular de desórdenes de neurona motora superior. En varios estudios con parálisis cerebral pareció ser efectivo en aliviar la espasticidad y la atetosis (9):

Pequeñas dosis de Diazepam deprimen el sistema límbico sin causar depresión cortical, permaneciendo el animal tranquilo y alerta (10). También reduce el temor y la ansiedad en ratas sin marcada sedación. Tiene poca acción sobre el sistema cardiovascular (10). En nuestros casos a pesar de las dosis elevadas no observamos en ningún momento hipotensión de ninguna clase. Tampoco se observó depresión respiratoria. Parece que la apnea que puede producir la droga se deba más a su acción relajante muscular que a acción depresora sobre centro respiratoria ya que dicho centro puede ser estimulado con CO₂ a pesar de la administración de la droga.

La dosis debe graduarse de acuerdo a la frecuencia de presentación de los espasmos musculares. Recomendamos iniciar una ampolla de 10 mgs. E.V. cada cuatro horas, dosis que puede repetirse a intervalos menores de acuerdo con la mayor o menor frecuencia e intensidad de los espasmos.

En caso de un espasmo severo que lleve a la parálisis respiratoria, debe ordenársele a la enfermera aplicar inmediatamente una ampolla E.V. de 10 mgs. sin tener en cuenta el tiempo de administración de la última dosis.

Los casos más severos fueron aquellos de período de incubación corto y puerta de entrada por una inyección. Creemos que en estos casos el tratamiento debe ser agresivo desde un comienzo, no importa que la única manifestación sea el trismus. Estas medidas agresivas comprenden: Traqueostomía, y drenaje de todo absceso o "quiste" producido por la inyección dejando herida abierta. Es posible que haya tejido necrosado que continúe siendo fuente de producción de antitoxina y al cual no lleguen los antibióticos.

Los hallazgos presentados indican que el diazepam es un tratamiento, al menos, igual a los otros tratamientos comparados. La proximidad a los niveles de significancia encontrados en los cuadros 3 y 4 nos hacen pensar como posible que el diazepam sea superior a los otros tratamientos. Una muestra de mayor tamaño puede confirmar esta impresión.

AGRADECIMIENTOS :

La droga usada en el presente fue suministrada gentilmente por los Laboratorios Roche, en su preparado comercial VALIUM^R.

Las pruebas y análisis estadísticos fueron realizados por

el Sr. Reynaldo Carvajal, de la Sección de Biometría del Departamento Medicina Social, Universidad del Valle.

REFERENCIAS:

- 1) Puffer R.R., G.W.Griffith. Características de la mortalidad urbana. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 151. Washington D.C., 1968.
- 2) Howard F.M. Jr. A new and effective drug in the treatment of the stiffman syndrome: Preliminary report: Proc. staff meetings Mayo Clinic. 38: 203, 1963
- 3) Higuera, F.J. Valium Intravenosa en el tratamiento del tétanos, Revista Médica del Hospital General. 28: 235, 1965 (Mexico D.F.).
- 4) E. Kasim. Diazepam in tetanus Lancet (London) 1: 1162, 1965.
- 5) Hendrickese, R.B., Therapeutic trial of diazepam in tetanus. Lancet (London) 1: 737, 1965.
- 6) Weinberg, W.A., Control of nerumuscular and convulsive manifestations of severe Systemic Tetanus. Case report with a new drug. Valium (Diazepam) Clinical Pediatrics 3: 226, 1964.
- 7) The Medical letter on drug and Therapeutics, 11: 1969 (Oct. 3).
- 8) Payne R.W., Diazepam, meprobamate and placebo in Musculoskeletal Disorders. JAMA 188: 157, 1964.
- 9) Marsh H.O. Diazepam in incapacitated cerebral palsied Children. JAMA 191: 797, 1965.
- 10) Doundee J.W., Keilty, S.R. Diazepam. International Anesthesiology Clinics. 7: 91, 1969.

CAJA DE COMPENSACION FAMILIAR DEL VALLE DEL CAUCA AUSPICIA DA POR ANDI

CALLE 21 No. 7 20
CONMUTADOR: 85 11 91
A PARTADOS:
AEREO 1991 - NAL. 718
TELEGRAFO: "COMFAMILIAR"

CALI - COLOMBIA



LA DIVISION DE SALUD

Presta a la esposas e hijos de los afiliados los siguientes servicios :

Medicina general - Ginecología - Pediatría - Cirugía - Laboratorio Clínico -
Vacunación - Fotofluorografía pulmonar - Rayos X - Odontología - Droguería.

Especialistas en :

Organos de los sentidos - Cardiología - Traumatología - Urología - Radiología
Neurología - Neumología - Endocrinología - Hematología - Reumatología - Ci-
rugía plástica - Patología - Dermatología - Fisioterapia - Psiquiatría - Citología
vaginal.