

Aprendizaje Basado en Problemas: Tétanos

Gustavo Pradilla Ardila,¹ Jaime Otoniel Ayala Pimentel,² Claudia Liliana Sanabria Peña.³

Integrando las ciencias básicas con las clínicas y empleando la herramienta pedagógica del Aprendizaje Basado en Problemas, presentamos un caso de un paciente con tétanos atendido en el Hospital Universitario de Santander. Consideramos que mediante esta estrategia el estudiante de pregrado, el médico general, el estudiante de posgrado y todos los interesados en el área de la salud encontrarán una información detallada y actualizada sobre temible enfermedad, desde sus mecanismos moleculares hasta su dramática expresión clínica, pasando por un correcto manejo terapéutico y resaltando finalmente la importancia de su prevención inmunológica. **Salud UIS 2005;37:166-180**

Palabras Claves: Tétanos, Aprendizaje Basado en Problemas, Correlación Básico-Clínica.

Integrating basic sciences with clinics and using pedagogic tools of the Based Learning Problem, we present a case of a patient with tetanus attended at the University Hospital of Santander. We consider this strategy let to the pre-graduate student, the general physician, the post-graduate student and all the interested in the health field the possibility to find a detailed and up-to-date information about this serious disease, since its molecular mechanisms until its dramatic clinical expression, passing by its adequate therapeutic management and finally standing up the importance of its immunologic prevention. **Salud UIS 2005;37:166-180**

Key words: Tetanus, Problem Based Learning, Clinical-Basic Correlation.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un paciente atendido por tétanos en el Hospital Universitario de Santander (HUS) que motivó su análisis y discusión clínica en el Departamento de Medicina Interna. Se unieron esfuerzos con el Departamento de Ciencias Básicas de la Universidad Industrial de Santander (UIS) para realizar una correlación básico-clínica y complementar con una revisión de los aspectos más relevantes de esta milenaria enfermedad, con el propósito de contribuir a su estudio y a su adecuado manejo por estudiantes de pre y posgrado, por médicos generales y por todos los interesados en el área de la salud.

El tétanos es una enfermedad neurológica caracterizada por espasmos musculares causados por una potente

neurotoxina producida por el *Clostridium tetani*, bacilo gram positivo y anaeróbico. Desde la antigüedad se conocen bien sus características clínicas y la relación con las lesiones traumáticas, siendo su primera descripción en Egipto hace 3000 años.¹ Se adquiere a través de la exposición de las esporas de la bacteria que universalmente esta presente en el suelo. El *C. tetani* crece en los tejidos muertos como las heridas sucias o el cordón umbilical luego de un parto no estéril.² Ha sido un hallazgo constante que solamente las tres cuartas partes de los pacientes refieren una herida aguda antes del comienzo de su sintomatología.²

A pesar de los avances en salud pública la enfermedad continúa siendo un riesgo en los países en desarrollo como Colombia y solamente puede ser eliminada con la inmunización y el tratamiento adecuados de las heridas y las lesiones traumáticas.^{1, 2, 3, 4, 5}

I. PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 14 años de edad, estudiante de bachillerato, residente y procedente de Bucaramanga, quien consultó al HUS por síntomas de 24 horas de evolución consistentes en contracciones dolorosas que iniciaron en su mano derecha y progresaron rápidamente

¹Neurólogo, Profesor Titular Laureado. Departamento de Medicina Interna UIS.

²Magister en Morfología, Profesor Asociado. Departamento de Ciencias Básicas Médicas UIS. Grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB.

³Médica Estudiante de Postgrado de Medicina Interna, UIS.

Correspondencia: Dr. Gustavo Pradilla, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Carrera 32 # 29-31. Bucaramanga. gustavop@uis.edu.co

hasta comprometer sus cuatro extremidades, grupos musculares cervicales, dorsolumbares y posteriormente faciales, con trismos. La sintomatología se exacerbó hasta presentar opistótonos en un lapso menor de 10 horas y el dolor asociado se incrementó hasta no permitirle caminar, por lo que fue llevado al servicio de urgencias. Tres días antes del ingreso, sufrió trauma contundente en el cuarto dedo de su mano derecha, con avulsión de tejidos y herida complicada con infección por contaminación con arena y restos de material orgánico, que requirió desbridamiento, rafia y hospitalización en el servicio de cirugía plástica. Había sido dado de alta 12 horas antes, con tratamiento antibiótico y analgésico ambulatorios. Entre sus antecedentes de importancia cabe mencionar ausencia de esquema de vacunación desde su infancia. Por otra parte, era usual en el paciente, padecer heridas sin prestarles adecuadas medidas de asepsia, entre las cuales se destaca una lesión con objeto metálico punzante, 15 días antes de la hospitalización, en el primer dedo del pie derecho. Al examen físico de ingreso se encontró un paciente alerta, conciente, edad aparente concordante con la cronológica. TA: 116/80 mm Hg FC: 124x' FR: 14x' T°C: 37°C. Cabeza y Cuello: Normocéfalo, conjuntivas rosadas sin secreciones, escleras anictéricas. Al examen de la boca en algunas piezas dentarias se evidenció caries y edema de las encías. Cuello con hiperextensión extrema, en opistótonos, no adenomegalias. Cardiopulmonar: Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. A la auscultación pulmonar se escucha un adecuado murmullo vesicular sin encontrar ruidos sobregregados en ninguno de los campos pulmonares. Abdomen: Plano, ruidos intestinales en número y frecuencia normal. A la palpación de la pared abdominal no se evidencian contracturas musculares, ni presencia de masas, ni visceromegalias, ni zonas de dolor. Genitales externos sin evidencia de lesiones en la piel o las mucosas. Músculoesquelético: A la inspección, extremidades eutróficas. A nivel del cuarto dedo de la mano derecha, se observó una herida de 3 cms de longitud, suturada parcialmente, con presencia de tejido necrótico, secreción purulenta y eritema perilesional. En el primer dedo pie del derecho, se encontró una herida puntiforme de aproximadamente 0,4 mm de diámetro, de color café, sin exudados y dolorosa a la palpación. Durante el examen el paciente presenta contracturas espontáneas de grupos musculares flexores y extensores en las cuatro extremidades, siendo más fuertes e impidiendo la extensión del brazo y antebrazo derechos. Al examen de la columna vertebral se palpan contracturas musculares dolorosas, en la región cervical y la zona comprendida entre la décima segunda vértebra torácica (T12) y la cuarta vértebra lumbar (L4). Neurológico: conciente, alerta, orientado. No lesiones de pares craneales, ni rigidez nuchal,

ni signos cerebelosos. Fondo de ojo normal. No presencia de reflejos patológicos. Fuerza muscular normal, tono aumentado, reflejos osteotendinosos normales, sensibilidad conservada. El paciente fue valorado por Medicina Interna en el servicio de Urgencias, donde se consideró un caso de tétanos; se ordenó sedación con midazolam 2mg/h en infusión, Penicilina Cristalina (PNC) 4 millones IV c/4 h (previa prueba de sensibilidad negativa), tramadol IV y se aisló de ruido y luz. Se aplicaron líquidos endovenosos a mantenimiento, Oxígeno a 3 L/min y sonda vesical. Se ordenó aplicación de antitoxina tetánica 3000 UI SC y toxoide tetánico IM (la antitoxina no se pudo conseguir en el HUS). Se solicitó valoración y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para continuar manejo con sedación continua y monitoreo estricto por riesgo de paro cardiorrespiratorio. Se notificó caso a epidemiología. Fue valorado y trasladado a la UCI, con cambio de su esquema inicial de PNC por Metronidazol. Se aplicó sulfato de Magnesio, profilaxis antitrombótica y toxoide tetánico 40 UI IM (1ª dosis). A los dos días de su permanencia en cuidado intensivo, presentó disautonomias tipo disminución de su presión Arterial media (PAM) a 56 mmHg y de su frecuencia cardíaca (FC) a cifras de 47 x'. Su cuadro clínico mejoró notablemente, consiguiendo que sus valores de frecuencia cardíaca y tensión arterial se normalizaran a partir del tercer día de evolución. Se controlaron sus valores metabólicos y funcionales tanto hematológicos como renales, los cuales se encontraron siempre dentro de límites normales. Después de ocho días de hospitalización, el paciente fue dado de alta, con remisión plena de su cuadro clínico y reintegro a sus actividades usuales; se citó a controles para terminar su esquema de vacunación y seguimiento por el servicio de neurología.

II. CORRELACIÓN BÁSICO CLÍNICA DE TÉTANOS

-El paciente presentaba aumento del tono o rigidez de grupos musculares agonistas y antagonistas a nivel generalizado. ¿Cómo se pueden explicar estos fenómenos?

La sustancia gris de la médula espinal, principalmente su asta anterior, contiene motoneuronas y un grupo considerable de interneuronas. Dentro de las neuronas motoras se distinguen dos tipos de células multipolares que se diferencian por su forma, conexiones y su función: Las neuronas motoras alfa (á) cuyos cuerpos celulares son de tamaño grande o mediano, que inervan fibras

Figura 1. Esquema que muestra un segmento medular con sus aferencias provenientes desde los husos neuromusculares y estructuras supramedulares como el área 4 de la corteza cerebral. Estas aferencias terminan en motoneuronas á que activan directamente a sus músculos agonistas, y en interneuronas inhibitorias que inhiben la actividad de la musculatura antagonista.



musculares extrafusales, responsables de la contracción muscular y las motoneuronas gamma (γ), que presentan cuerpos celulares de tamaño pequeño e inervan la porción contráctil de las fibras intrafusales de los husos neuromusculares. Además de las motoneuronas α y γ , las astas anteriores contienen interneuronas de tipo Ia y las células de *Renshaw*, que utilizan neurotransmisores de tipo inhibitorio como el ácido gamma aminobutírico

(GABA) y glicina respectivamente.^{6,7}

Sherrington descubrió que las señales aferentes provenientes de vías motoras descendentes, de tractos intersegmentarios o propioespinales, de los órganos tendinosos de golgi y de los husos neuromusculares que van a neurona motoras alfa, simultáneamente, a través de ramificaciones colaterales del axón aferente, establecen sinapsis con las interneuronas Ia, las cuales envían eferencias inhibitorias hacia las neuronas que controlan

Figura 2. Diagrama del circuito del reflejo extensor en un segmento de la médula espinal. Las fibras de los husos neuromusculares son activadas por el estiramiento muscular causando la excitación de sus sinergistas y la inhibición recíproca de sus antagonistas por activación de una interneurona Ia. Del mismo modo se muestra como una colateral recurrente del axón de la motoneurona α ? que activa una neurona de *Renshaw*, que a su vez hiperpolariza la neurona que ha originado su estimulación.

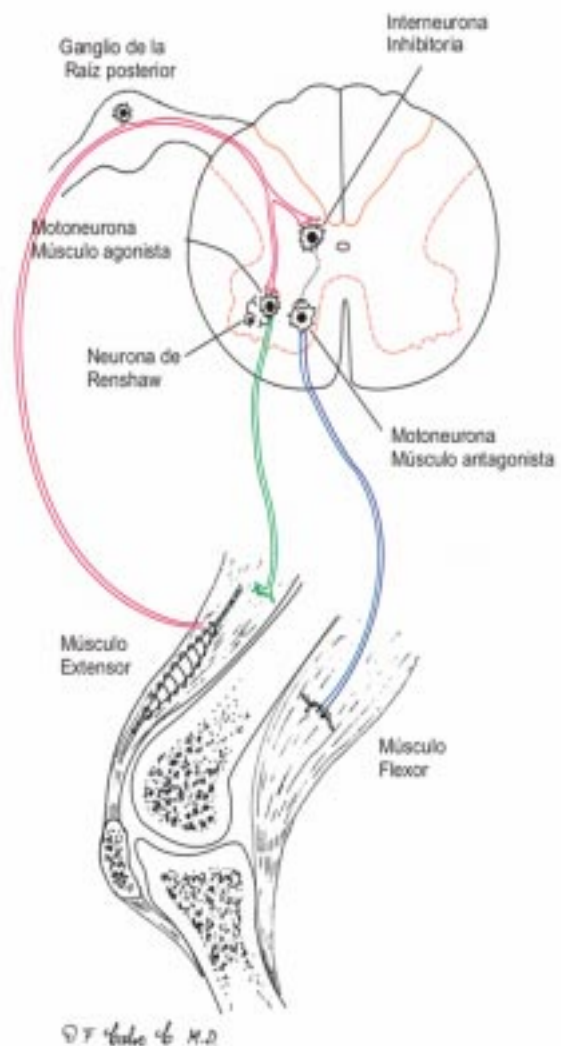


Figura 3. Esquema que muestra la interacción de una neurona motora á con una interneurona de tipo inhibitorio. Se evidencia la ruta de la neurotoxina tetánica desde cuando es internalizada en una vesícula en la unión neuromuscular, hasta cuando llega a una interneurona de tipo inhibitorio, por medio de las estructuras del citoesqueleto.

los músculos antagonistas⁸⁻¹² (ver figuras 1 y 2). A este mecanismo de control se le denomina principio de inervación recíproca o de inhibición recíproca antagónica, dado que las mismas conexiones y funciones se realizan también desde las neuronas que inervan los músculos antagonistas hacia las de los agonistas. Este fenómeno permite, por ejemplo, que durante el proceso de movimiento de nuestra pierna para la contracción del cuádriceps, se inhiba el grupo muscular flexor antagonista que ejecuta el desplazamiento de la misma articulación en sentido contrario. Así, la misma información aferente que se utiliza para activar las motoneuronas del músculo cuádriceps es también usada para inhibir los músculos antagonistas. Si no se realizara esta inhibición ambos grupos musculares se contraerían y la pierna no se movería.

En el tétanos, la toxina penetra las interneuronas inhibitorias bloqueando la liberación de GABA.¹³⁻¹⁷ Esto origina que no se realice el mecanismo de inhibición de la contracción de los músculos antagonistas, lo que lleva a una contracción exagerada de los diferentes grupos musculares, que pueden llegar a producir fracturas.¹⁸

Otro mecanismo que puede explicar la contracción espasmódica de algunos grupos musculares en el tétanos, es el relacionado con las células de *Renshaw*. Estas interneuronas participan en un circuito denominado de inhibición recurrente, en el cual de los axones de las motoneuronas alfa se desprenden

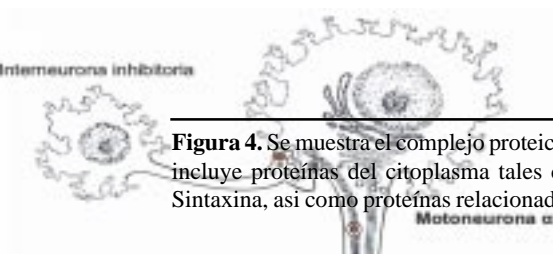
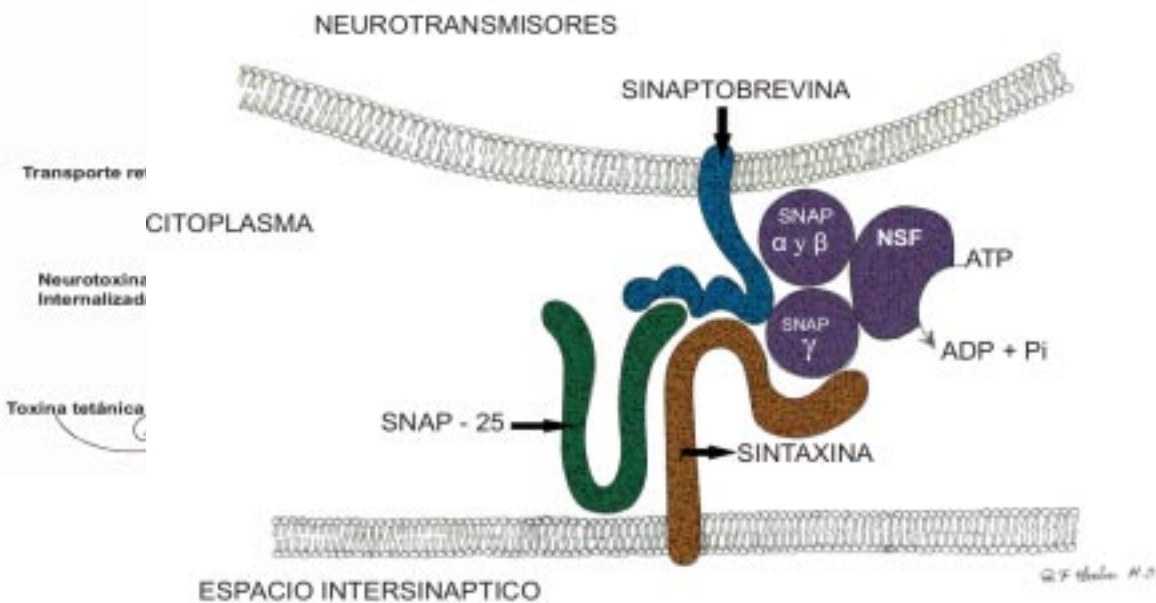


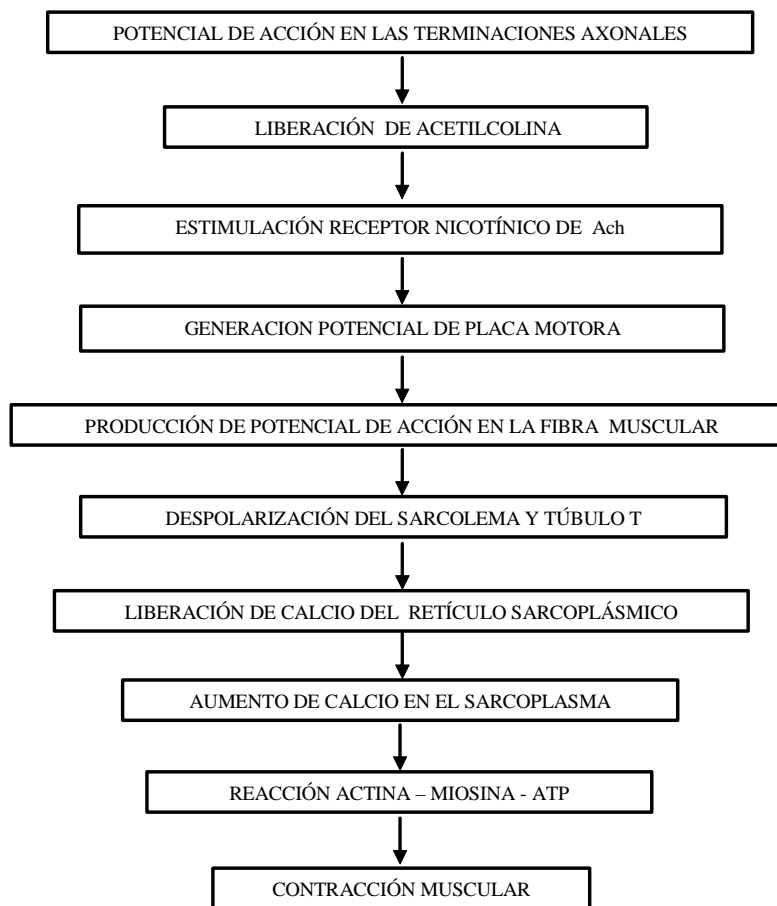
Figura 4. Se muestra el complejo proteico que permite la fijación de la vesícula sináptica a la terminal presináptica. Este complejo incluye proteínas del citoplasma tales como NSF y SNAP; proteínas de la membrana presináptica como la SNAP 25 y la Sintaxina, así como proteínas relacionadas con las vesículas como la VAMP.



colaterales que hacen contacto sináptico excitatorio con las interneuronas de *Renshaw*, que a su vez inhiben la neurona motora alfa original (Fig. 2). A través de este circuito de retroalimentación, una neurona motora alfa puede estar sometida a mayor inhibición en cuanto más grande sea su actividad.^{8, 9}

interior celular. Existen dos tipos de transporte axoplásmico: el transporte anterógrado por medio del cual se envían materiales que son sintetizados en el cuerpo celular de la neurona, como proteínas y

Tabla 1. Flujoograma de eventos que producen la contracción muscular



En el tétanos se produce una descarga continua de las motoneuronas tipo alfa, por pérdida de la aferencia interneuronal inhibitoria que las células de *Renshaw* ejercen sobre ellas.^{16, 18}

-¿Cómo se realiza el transporte de sustancias dentro de la neurona y que relación tiene con el desarrollo del tétanos?

Las células nerviosas están constituidas por un cuerpo celular o soma, que contiene el núcleo, del cual parten las prolongaciones: las dendritas y el axón. Dentro de estas estructuras se realiza el transporte axoplásmico o axonal, el cual es un proceso activo y continuo que se utiliza para llevar moléculas u organelas a través del

neurotransmisores, hacia la terminal axonal. Estos materiales son almacenados en vesículas, las cuales se mueven a lo largo del axón sobre microtúbulos. Existen dos tipos de transporte anterógrado: uno lento que se efectúa a una velocidad de 0.2 – 2.5 mm/día y otro rápido que realiza hasta 400 mm/día.^{8, 9, 19, 20, 21}

El segundo tipo de transporte axoplásmico se llama retrógrado, que como su nombre lo dice, mueve sustancias en la dirección opuesta a la del transporte anterógrado, es decir desde la terminal del axón hacia el cuerpo celular. Utiliza también el sistema de microtúbulos y moviliza principalmente fragmentos de membrana u otras moléculas dentro de lisosomas para ser degradados o reutilizados en el soma neuronal.^{8, 9, 19, 20, 21}

En el tétanos, la toxina viaja en vesículas desde el sitio de infección hacia el sistema nervioso central (SNC), por medio del transporte axoplásmico retrógrado. Inicialmente utiliza los nervios motores y luego los sensitivos y autonómicos^{22, 23, 24} (Fig. 3) Una vez en el cuerpo celular, la toxina difunde hacia las células vecinas comprometiendo las interneuronas inhibitorias espinales, lo que da inicio a la sintomatología.

-¿Cuáles son los eventos presinápticos para que se realice la transmisión sináptica de tipo química y en cuál de ellos y en qué forma actúa la tetanospasmina?

La comunicación entre las células especializadas en el sistema nervioso se realiza en las sinapsis, zonas morfológicamente especializadas en las que se establecen

2. Propagación de un potencial de acción a lo largo del axón de la neurona presináptica que lleva a la despolarización de esta terminal nerviosa.
3. Ingreso de calcio que desencadena la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática de la terminal presináptica.
4. Liberación y difusión del neurotransmisor en la hendidura sináptica.
5. Unión del neurotransmisor a proteínas específicas denominadas receptores en la membrana postsináptica.
6. Cambio conformacional en la proteína receptora, lo que da origen a un potencial postsináptico.
7. Inactivación del neurotransmisor.

La toxina tetánica actúa en el tercer paso del proceso anteriormente descrito. Para poder comprender cómo se

Tabla 2. Casos de tétanos en el HUS 2001-2005

| AÑO | # CASOS | EDAD | SEXO | PROCEDENCIA |
|------|---------|--------------------|--------|----------------------------|
| 2001 | 1 | 56 AÑOS | F | Bco. Magdalena |
| 2002 | 2 | 36 AÑOS 64 AÑOS | M M | Bucaramanga Girón |
| 2003 | 0 | | | |
| 2004 | 1 | 8 AÑOS | M | Floridablanca |
| 2005 | 2 | 15 AÑOS 14 AÑOS | M M | Bucaramanga Bucaramanga |

contactos muy estrechos entre las membranas celulares. De acuerdo al tipo de señal que utilicen para su comunicación se han clasificado en químicas y eléctricas. De aquí en adelante nos referiremos a las primeras, que son las que se encuentran comprometidas por la toxina tetánica. La sinapsis química está conformada por tres componentes: una terminal presináptica que es la neurona de donde parte la señal, una hendidura sináptica que es el sitio donde es liberado el neurotransmisor y el terminal postsináptico que corresponde a la neurona que recibe la sustancia química. En estos sitios el impulso nervioso de naturaleza eléctrica es convertido en un mensaje químico transportado por los neurotransmisores hasta la célula postsináptica, donde es nuevamente convertido en señales eléctricas o químicas (activación de sistemas que involucran segundos mensajeros y regulación de la expresión del DNA).^{6, 8, 19}

Las etapas de la transmisión sináptica pueden ser resumidas en los siguientes pasos:

1. Síntesis, transporte y almacenamiento en las vesículas sinápticas del neurotransmisor.

produce el proceso fisiopatológico que lleva a la no liberación de neurotransmisor, en las interneuronas, vamos a ampliar los fenómenos que ocurren en este nivel. La unión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica, depende de la formación de un complejo proteico necesario para el anclaje, fusión de la vesícula en el sitio activo y la posterior liberación del neurotransmisor. Entre las proteínas que forman el complejo de fusión tenemos las asociadas a las vesículas sinápticas que son las sinapsinas, la sinaptotagmina, la sinaptobrevina o VAMP (proteína asociada a la membrana vesicular) y la sinaptofisina; las asociadas a la membrana presináptica, entre las que tenemos: la syntaxina y la SNAP 25 y una serie de proteínas solubles citosólicas, como son: una proteína con actividad ATPásica sensible a la N-etil – maleimidina (NSF) y dos proteínas accesorias de NSF, la SNAP alfa o beta y la gamma. (Ver Fig. 4)

Especial interés tiene el complejo formado por la sinaptobrevina, la proteína NSF, los factores SNAP alfa o beta y gamma, la SNAP 25 y la syntaxina. En este

complejo y más específicamente sobre la sinaptobrevina, actúa la neurotoxina tetánica, produciendo la separación de una parte importante de sus dominios citosólicos lo que impide la unión de la vesícula con la membrana presináptica y la exocitosis del GABA o la glicina, en las neuronas inhibitorias del sistema nervioso central.^{25,26}

De igual manera la neurotoxina inhibe en la unión neuromuscular, la liberación de acetilcolina. Este efecto es similar al producido por la toxina botulínica, la cual produce parálisis flácida. Sin embargo en el tétanos el efecto sobre las neuronas inhibitorias es mayor y supera la disminución de la transmisión del impulso nervioso al músculo.

-El paciente presentaba contracciones musculares exageradas, frecuentes y dolorosas. Explique el mecanismo de integración neuromuscular para que un músculo se contraiga en condiciones fisiológicas.

El músculo esquelético normal es controlado por el SNC y a la asociación neurona motora alfa y el conjunto de células musculares que inerva se le denomina unidad motora. La sinapsis que ocurre entre el axón de la neurona motora y el área de la membrana muscular con la que se une se denomina unión neuromuscular, en este sitio el impulso eléctrico es convertido en fuerza mecánica por medio de la contracción muscular.

La llegada de un potencial de acción a la terminal nerviosa motora produce la liberación de acetilcolina (ACh) que activa su receptor nicotínico en la membrana postsináptica muscular, que aumenta la conductancia al sodio. Esto genera un potencial de placa motora o en miniatura que puede incrementarse, de acuerdo a la cantidad de neurotransmisor liberado, generando un potencial de acción muscular que se propaga rápidamente por toda la superficie del sarcolema y hacia dentro de la fibra muscular, a través de los túbulos transversos o túbulos T. Debido a la proximidad de estas estructuras, con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, el estímulo alcanza este último promoviendo la liberación de calcio hacia el sarcoplasma, lo que conduce a la formación de los puentes transversos entre la actina y la miosina que con la utilización del ATP generan la contracción muscular.^{8,9,21,27} (Tabla 1)

En el tétanos, por los mecanismos ya descritos anteriormente, la frecuencia de estimulación es muy alta, lo que permite que los niveles de iones de calcio en el sarcoplasma permanezcan elevados manteniendo la unión de los puentes actina-miosina, esto lleva a que se venza la resistencia elástica de la fibra muscular. En estas

condiciones se alcanzan contracción con un máximo desarrollo de fuerza (tétanos). Contracciones cuya fuerza supere las dos terceras partes de la fuerza máxima (tetánica), interrumpen la circulación en el músculo lo que explicaría, al menos en parte, los síntomas dolorosos.

III. ACTUALIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

Epidemiología

Aunque la frecuencia del tétanos ha disminuido, gracias a la vacunación, se ha estimado que la incidencia mundial es de 700.000 a 1.000.000 de casos por año, principalmente en los países en vías de desarrollo.²⁸ La OMS ha estimado en 290.000 las muertes por tétanos entre los años 2000 a 2003.²⁹ La mortalidad oscila entre el 58% en Turquía, 37% en Nigeria, 35 % en Brasil y 24% en Corea.^{4,30-32}

En Colombia se carece de estadísticas confiables. Al revisar los datos epidemiológicos de tétanos del Instituto Nacional de Salud y de SIVIGILA y en el HUS en los últimos cinco años, se encontró que en el año 2000 se comunicaron 27 casos en el país, siendo Santander el departamento más afectado con 11 pacientes. En el 2001 cuatro casos (ninguno en Santander), ningún caso en el 2002, un caso en el 2003 en Barranquilla y ninguno en el 2004. La información del 2005 no está disponible aún. Se desconoce la tasa de mortalidad de estos casos. En el HUS en los últimos años se han atendido seis casos con tétanos y su edad, género y procedencia puede verse en la Tabla 2

La inmunización es clave, aunque en los países con buenos programas de inmunización primaria los adultos mayores pueden ser vulnerables, por una vacunación primaria incompleta o porque los niveles de anticuerpos protectores declinan con el tiempo.^{28, 33-35} Se han informado también casos de esta afección en pacientes completamente inmunizados, aunque la frecuencia en individuos vacunados inmunocompetentes es baja (4 por 100 millones) y su mecanismo no es claro; las posibles explicaciones incluyen una carga de toxina que supera las defensas inmunológicas del huésped, una variabilidad antigénica entre la toxina y el toxoide y una supresión selectiva de la respuesta inmune. Esto debe alertar a los médicos en no descartar el diagnóstico de tétanos, en un paciente que haya tenido un completo esquema de vacunación.^{36,37}

Factores predisponentes

Para que se desarrolle la tenospatina deben hacerse

Tabla 3. Escala Pronóstica de Phillips

| FACTOR | PUNTAJE | FACTOR | PUNTAJE |
|--|---------|--|---------|
| Período de incubación: | | Estado de protección: | |
| < 48 horas | 5 | Ninguno | 10 |
| 2-5 días | 4 | Posiblemente alguno o inmunización en neonatos | 8 |
| 5-10 días | 3 | Protección >10 años | 4 |
| 10-14 días | 2 | Protección < 10 años | 2 |
| > 14 días | 1 | Protección completa | 0 |
| Factores de complicación: | | Sitio de la infección: | |
| Herida o enfermedad potencialmente fatal | 10 | Interna y umbilical | 5 |
| Herida o enfermedad severa no inmediatamente letal | 8 | Cabeza, cuello y tronco | 4 |
| Herida o enfermedad no letal | 4 | Proximal periférico | 3 |
| Herida o enfermedad leve | 2 | Distal periférico | 2 |
| ASA Grado 1 | 0 | Desconocido | 1 |
| Puntaje Total | | | |

presente una convergencia de factores en el humano. La combinación de los factores usualmente incluye uno o más de los siguientes: una herida penetrante que inocule esporas del *C. tetani*, coinfección con otra bacteria, tejido necrótico, presencia de un cuerpo extraño e isquemia localizada. Estos factores explican por qué las heridas que predisponen al tétanos son las producidas por astillas, armas de fuego, fracturas expuestas, quemaduras e inyecciones subcutáneas o intramusculares no estériles.

Entre los ejemplos de heridas tetanogénicas están la infección del cordón umbilical, abortos sépticos, infecciones necróticas que comprometen la flora intestinal en pacientes posquirúrgicos, infecciones dentales, úlceras infectadas en las extremidades en diabéticos y

toxicómanos que se inyectan, lesiones por agujas de acupuntura no estériles, perforaciones estéticas para aretes y otros objetos y úlceras por decúbito.^{1,2,38,39}

Entre un 10% y un 30% de los pacientes no se encuentra factor predisponente o causa alguna. Se presume que abrasiones menores o lesiones dérmicas no notadas son las responsables de estos casos «criptogénicos».^{1,2,34} Se ha descrito la aplicación intramuscular de quinina como un factor predisponente hacia una alta mortalidad en pacientes con tétanos, sin precisarse muy bien su explicación.³⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Tabla 4. Escala pronóstica de Dakar

| FACTOR PRONÓSTICO | PUNTAJE 1 | PUNTAJE 0 |
|-----------------------|--|-----------------------------------|
| Período de incubación | < 7 días | ? 7 días o desconocido |
| Período de iniciación | < 2 días | ? 2 días |
| Sitio de entrada | Ombligo, quemadura, útero, fractura abierta, herida quirúrgica, inyección IM | Todas las otras o desconocidas |
| Espasmos | Presentes | Ausentes |
| Fiebre | > 38.4o C | < 38.4 o C |
| Taquicardia | Adulto > 120/m Neonatos >150/m | Adulto < 120/m Neonato < 150/m |
| Puntaje total | | |

Tabla 5. Clasificación de severidad de Ablett .

| GRADO | | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|-------|------------|--|
| I | Leve | Trismus leve a moderado, espasticidad generalizada, no alteración respiratoria, no espasmos, poca o ninguna disfagia. |
| II | Moderado | Trismus moderado, rigidez bien marcada, espasmos leves a moderados pero breves, moderada alteración respiratoria con frecuencia superior a 30. moderada disfagia |
| III | Severo | Trismus severo, espasticidad generalizada, espasmos reflejos prolongado, frecuencia respiratoria superior a 40, crisis apneicas, disfagia severa, taquicardia mayor de 120 |
| IV | Muy severo | Grado III y alteración autonómica intensa comprometiendo el sistema cardiovascular. Taquicardia e hipertensión severas alternando con relativas bradicardia e hipotensión, cualquiera de ellas puede ser persistente |

Período de incubación

Puede ser tan corto como de 1 a 3 días o tan largo como varios meses. La inoculación de las esporas en sitios corporales distantes del SNC (las manos o los pies por ejemplo) tienen un período de incubación más largo que cuando estas son más cercanas (ejemplo, la cabeza o la nuca). Este intervalo es un reflejo de la distancia que la toxina debe viajar dentro del sistema nervioso y puede estar relacionado con la cantidad de toxina liberada.^{1,2}

Período de comienzo

Es el tiempo entre el primer síntoma y el comienzo de los espasmos. Los dos períodos tienen una importancia pronostica dado que mientras más corto sea el período de incubación o el período de comienzo más severa será la enfermedad. El trismus (la imposibilidad para abrir la boca completamente por la rigidez de los maseteros) es a menudo el primer síntoma,^{1,2,40} aunque pueden existir sin él.⁴¹

Se han establecido los siguientes patrones clínicos de presentación: generalizado, local, cefálico y neonatal. El tétanos puede ser localizado cuando sólo se produce rigidez y dolor en el sitio de la lesión; esta forma generalmente tiene una baja mortalidad. Por otra parte, cuando las lesiones están ubicadas en la cabeza o en la

cara, puede desarrollarse el tétano cefálico que es una variante local pero con una alta mortalidad.

La forma más común de la enfermedad es la generalizada, que se presenta con dolor, cefalea, rigidez de nuca, hipertonia, opistótonos y espasmos que pueden llevar a una obstrucción laríngea. Estos pueden ser inducidos con estímulos menores como el ruido, la palpación o por procedimientos como inyecciones, succiones o cateterización. Los espasmos son extremadamente dolorosos y pueden ser incontrolables conduciendo a un paro respiratorio y a la muerte.

Los espasmos son más prominentes en las primeras 2 semanas y las alteraciones autonómicas usualmente comienzan algunos días después de ellos y alcanzan su pico durante la segunda semana de la enfermedad. La rigidez puede persistir más allá de la duración de los espasmos y las manifestaciones disautonómicas.^{1, 2,42-44} La tríada clínica clásica incluye rigidez, espasmos musculares y disfunción autonómica, cuando corresponde a una variante severa.⁴⁰

Algunos investigadores han intentado desarrollar escalas de tabulación para analizar el pronóstico, entre las más conocidas están *Phillips* y *Dakar*^{1,45} (Tablas 3 y 4). Para algunos autores el sistema de *Ablett* es más práctico⁴⁰ (Tabla 5). El diagnóstico es clínico y en el

Tabla 6. Esquema de Vacunación en Colombia.

| AL NACER | A LAS SEIS SEMANAS | A LAS DIEZ SEMANAS | A LAS CATORCE SEMANAS | A LOS 9 MESES |
|--|---|---|--|-------------------|
| Antituberculosis (BCG) y antipolio (OPV) | DPT o triple y segunda dosis de antipolio | Segunda dosis de DPT y tercera dosis de antipolio | Tercera dosis de DPT y cuarta dosis de antipolio | Sarampión (o MMR) |

diagnóstico diferencial deben incluirse la tetania, intoxicación con estricnina, reacciones distónicas por medicamentos, el síndrome neuroléptico maligno, la rabia y las infecciones orofaciales. En los neonatos deben contemplarse la hipocalcemia, la hipoglucemia, la meningoencefalitis y las crisis convulsivas.^{1, 2, 40,46}

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento incluyen detener la producción de toxina, neutralizar la toxina no fijada, controlar los espasmos musculares, manejar la disautonomía y medidas generales de soporte.^{1, 2, 40,47}

A todos los pacientes con tétanos se les debe debridar la herida para erradicar las esporas y el tejido necrótico, que son condiciones ideales para la replicación. La penicilina ha sido la terapia tradicional, aunque los antibióticos para el *C. tetani* probablemente desempeñen un papel secundario en el tratamiento específico de la enfermedad. La dosis recomendada es de 100.000 a 200.000 UI/kg/d IM o IV por 7 a 10 días, pero entre sus efectos indeseables está la producción de mioclonías.^{40,47}

La estructura de la penicilina es similar a la del GABA por lo que actúa como su competidor antagonista. Aunque la penicilina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, en dosis altas puede hiperexcitar el SNC. Esto explica cómo la penicilina puede hacer sinergismo con la acción de la toxina bloqueando la liberación neuronal del GABA. Las cefalosporinas de tercera generación, por tener una estructura similar a la de la penicilina, tendrían efectos secundarios similares.^{1,2}

Una alternativa más conveniente es el metronidazol y se recomienda actualmente como de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad. En diversas investigaciones el metronidazol al compararse con la penicilina muestra evidencia favorable en disminución de la mortalidad (7% vs 24%) y requiere menos relajantes musculares y sedantes. Su vía de administración es preferiblemente la rectal, a dosis de 400 mg cada 6 horas o de 500 mg IV cada 6 horas por 7 a 10 días.^{1, 2, 40,47}

Si no es posible el uso de alguno de los dos anteriores, las alternativas terapéuticas serían eritromicina, tetraciclina, vancomicina, clindamicina, doxiciclina y cloramfenicol. La evidencia actual sobre el papel de los esteroides no es convincente. En el caso discutido, el paciente recibió al ingreso antibioticoterapia con penicilina cristalina y con base en las recomendaciones actuales de manejo, se cambió su esquema a metronidazol

para evitar los efectos adversos del uso de betalactámicos por la fisiopatología del tétanos. La causa directa más común de muerte en tétano es la falla respiratoria, en especial cuando no se puede brindar ventilación artificial. Se debe detectar precozmente aquellos pacientes en riesgo de hipoxia, obstrucción de la vía aérea, broncoaspiración, hipoventilación, neumonía y paro respiratorio para brindarles una protección temprana y un soporte ventilatorio adecuado.^{2,40}

En los estados tardíos de la enfermedad se prefiere asistencia ventilatoria que optimice el patrón respiratorio, reduzca los requerimientos de sedación, minimice la parálisis muscular y disminuya la probabilidad de adquirir neuropatías y miopatías del enfermo crítico. En algunos de estos casos se recomienda la traqueostomía percutánea, una técnica rutinaria en muchas unidades de cuidado intensivo.

Tradicionalmente se ha utilizado pancuronio para inducir la parálisis muscular. Sin embargo, dado que este medicamento es un inhibidor de la recaptación de catecolaminas puede empeorar la disautonomía en los pacientes severamente afectados. Por esto se han utilizado como alternativas agentes más como la d-tubocurarina y el alcuronio que reducen la inestabilidad hemodinámica aunque pueden causar hipotensión por liberación de histamina. Se ha propuesto el uso del vecuronio, pipercuronio y el rocuronio por sus pocos efectos sobre el sistema cardiovascular. Hay algunos informes aislados favorables con el relajante muscular dantrolene y el agente sedante propofol aunque con estas dosis pueden requerir ventilación mecánica.^{1,47} En los eventos preterminales y en casos recurrentes puede ocurrir bradicardia profunda e hipotensión. La sedación, que es útil para controlar los espasmos y la rigidez, es también el primer paso para reducir la inestabilidad autonómica.

Las benzodiazepinas producen una sedación adecuada en el tétano aunque su uso debe ser controlado. El fármaco indicado es el diazepam por su amplio margen de seguridad, su disponibilidad oral, rectal y endovenosa, su acción sedativa, anticonvulsivante y de relajación muscular, además de su bajo costo y disponibilidad. Sin embargo su vida media acumulativa es larga (72 horas) y la dosis requeridas para el control de los espasmos (3-8 mg/kg/d) pueden llevar a depresión respiratoria, coma y depresión bulbar. Una alternativa es el midazolam pero su disponibilidad es difícil en algunas partes.

Otros medicamentos empleados son la clorpromazina, el fenobarbital y la morfina, esta última particularmente

efectiva para la sedación y la estabilidad cardiovascular sin comprometer el desempeño cardíaco. Todos los anteriores pueden requerir dosis muy altas. Durante la enfermedad las concentraciones de catecolaminas basales se elevan, en especial la norepinefrina que en ocasiones alcanza hasta 10 veces sus valores normales ante los estímulos llevando a la llamada «tormenta simpática». De ahí el empleo de los beta y alfa bloqueadores como propanolol y betanidina o labetalol. Sin embargo, se ha cuestionado que la mortalidad no se reduce marcadamente con este tratamiento y existe la posibilidad de que el betabloqueo lleve a muerte súbita. El esmolol, un betabloqueador ultracorto, puede tener más ventajas y ser exitoso pero es costoso y las concentraciones de catecolaminas permanecen elevadas. Hay experiencias limitadas con atropina, clonidina, bupivacaína espinal, baclofen intratecal y sulfato de magnesio.

Las complicaciones comunes en el tétano, como las infecciones nosocomiales, úlceras de decúbito, estenosis traqueal y la hemorragia gastrointestinal son a menudo atribuibles a períodos prolongados de inmovilidad, enfermedades críticas y procedimientos propios del cuidado intensivo.^{1,40} La broncoaspiración es una complicación común de las enfermedades prolongadas y puede reducirse con traqueostomía temprana, evitar el uso de sondas nasogástricas hasta donde sea posible y colocar a los pacientes en una posición de 15-30° en su unidad.^{1, 2, 40,47} Dado que la pérdida de peso es una constante universal, la nutrición es de gran importancia y por ello la alimentación enteral debe establecerse tan pronto como sea posible. Si es factible, debe realizarse la gastrostomía endoscópica percutánea para evitar el estímulo y al reflujo asociado con la sonda nasogástrica. Deben tomarse medidas para evitar complicaciones tromboembólicas como medias compresivas, heparina subcutánea y fisioterapia.

SECUELAS

Incluyen irritabilidad, trastornos del sueño, mioclonías, disminución de la libido, hipotensión postural y anomalías en el electroencefalograma.^{48,49}

VACUNACIÓN

La inmunización pasiva con inmunoglobulina humana o equina acorta el curso y puede reducir la severidad del tétano y debe emplearse en todos los pacientes.^{1, 2, 40, 47, 50,51} La vida media del antisuero humano es de 24,5 - 31,5 días

y de 2 días la de la forma equina, la cual tiene una alta incidencia de reacciones anafilácticas, aunque es más económica.

En los casos establecidos, la dosis de la antitoxina equina es de 500 -1000 UI/kg IV o IM. Las reacciones anafilácticas ocurren en un 20% de los casos y en 1% pueden ser tan severas que requieran adrenalina, antihistamínicos, esteroides y líquidos IV. La inmunoglobulina humana debe aplicarse IM a una dosis de 5000 - 8000 UI y sus efectos secundarios son mucho menores. No está claro si debe infiltrarse localmente en el sitio de inoculación.

Para la profilaxis se recomienda inmunoglobulina antitetánica 1500-3000 UI equina o 250-500 UI humana. La inmunización pasiva debe administrarse tan pronto como sea posible, dado que una vez la toxina se haya unido y esté internalizada no tendría efecto alguno. Las concentraciones adecuadas de la antitoxina se mantienen por 10-15 días.

La incidencia de reacciones inmediatas puede reducirse por la aplicación simultánea o 15 minutos antes de un antihistamínico como la prometazina si se emplea la antitoxina equina.

Un estudio reciente⁵², evalúa el uso de inmunoglobulina antitetánica por vía intratecal comparada con la vía intramuscular y encuentra disminución del tiempo de hospitalización y progresión de la enfermedad a formas severas, pero no hay reducción significativa de la mortalidad. Se necesitan más estudios similares para soportar la implementación de ésta recomendación en la práctica cotidiana.

Además de la inmunización pasiva, se requiere administrar una vacunación activa en todos los pacientes, que es lo que se denomina inmunización activa-pasiva. Esto añade protección inmunológica a corto y largo plazo. Al declinar la primera, la segunda aparece y así evita una ventana de no protección. Experimentalmente se sabe que en los animales el toxoide actúa unas pocas horas después de la inyección y antes de que se detecte una respuesta humoral. Presumiblemente el toxoide satura los receptores gangliósidos y previene la unión de la toxina. El toxoide y la inmunoglobulina antitetánica humana o equina deberían administrarse en sitios diferentes del cuerpo para prevenir una interacción en el sitio de la aplicación. Si se van a administrar ambos a la vez no deben emplearse más 1000 UI de inmunoglobulina antitetánica humana o 5000 de la equina, dado que dosis altas pueden neutralizar la inmunogenicidad del toxoide.

El toxoide tetánico para la vacunación es producido por el tratamiento con formaldehído de la toxina y su inmunogenicidad es mejorada por la absorción con hidróxido de aluminio. El toxoide tetánico absorbido con aluminio es muy efectivo para prevenir el tétano con una tasa de falla de 4/100 millones en personas inmunocompetentes. En el Reino Unido y los EE.UU, se administra a los niños entre los 2-6 meses (3 dosis con intervalos de 4 semanas) con refuerzos a los 15 meses en los EE.UU y a los 4 años en el Reino Unido y los EE.UU. Una dosis adicional se recomienda tanto en los EE.UU. como en el Reino Unido dentro de 5 a 10 años. Las concentraciones séricas de antitoxina por encima de 0.01 U/ml son consideradas protectoras aunque han habido pacientes informados con concentraciones de anticuerpos séricos protectores. Después de una segunda dosis se consigue una concentración de anticuerpos protectores, pero una tercera dosis asegura una inmunidad duradera más larga. Para mantener una concentración adecuada de protección deben administrarse adicionales refuerzos cada 10 años. Se estima que las reacciones al toxoide tetánico son de una en 50000 inyecciones aunque no son severas y consisten en edema local doloroso, síntomas similares a los de una gripe y fiebre de bajo grado. Las reacciones severas tales como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía aguda recurrente y la mielitis transversa son raras.^{53,54}

En años recientes se han informado de casos de tétano en pacientes mayores de 50 años al parecer con inadecuados títulos antitetánicos⁵⁵ Por cada niño que muere en los EE.UU de una enfermedad prevenible mediante vacunación alrededor de 400 adultos mueren por tales enfermedades⁵⁶. Esto es un fuerte argumento para el desarrollo de una estrategia de vacunación para la inmunización de todos los adultos de 50 años o más.

El tétano neonatal puede prevenirse por la inmunización de las mujeres embarazadas. Deben darse dos o tres dosis de la toxina absorbida con una última dosis por lo menos el último mes del embarazo. La inmunidad es transferida pasivamente al feto y los anticuerpos protectores persistirán el tiempo suficiente para proteger al niño. No hay evidencia de anomalías congénitas asociadas con la toxina tetánica administrada durante el embarazo.^{57,58}

La influencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sobre la transferencia transplacentaria del tétano específicamente de la IgG materna es de importancia crítica.

La hiperinmunoglobulinemia policlonal es común en el VIH

y puede limitar la transferencia de anticuerpos maternos protectores como lo puede hacer la misma infección por VIH. Las concentraciones de anticuerpos antitetánicos fueron más bajas en niños nacidos de 46 mujeres infectadas por VIH que en los controles negativos, aunque todavía por encima de 0.01 IU/ml. Cerca del 10% de los niños nacidos de madre con una placenta densamente infectada con *Plasmodium falciparum* pueden fallar de adquirir concentraciones protectoras de anticuerpos tetánicos a pesar de concentraciones maternas adecuadas. La respuesta de anticuerpos a la vacunación antitetánica está reducida en adultos infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 por debajo o igual a 300. Las personas infectadas con VIH que completan su esquema de vacunación antes de adquirir el VIH deberían mantener protección contra el tétanos.¹

SITUACIÓN EN COLOMBIA

El Programa Ampliado de Isoinmunizaciones (PAI) en Colombia⁵⁹, tiene a cargo la eliminación, erradicación y control de las enfermedades inmunoprevenibles; es el resultado de una acción conjunta para lograr coberturas universales de vacunación, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad causadas por enfermedades inmunoprevenibles a la población menor de 5 años.

El toxoide tetánico diftérico (Td), se utiliza para la prevención del tétanos en todas sus formas y para reforzar la inmunidad contra la difteria. Se utiliza en Colombia para prevenir el tétano neonatal a través de su aplicación a las mujeres en edad fértil que viven en áreas de riesgo. Esta protección se obtiene por la transferencia de anticuerpos antitoxina maternos tipo IgG que entran en el torrente sanguíneo del feto. La eficacia de este inmunobiológico se puede medir por las tasas de seroconversión alcanzadas después de cada dosis. Así, para la segunda dosis el porcentaje de protección es del 80% con una duración de la inmunidad de tres años, para la tercera dosis el porcentaje de protección es de 95% con una duración de la inmunidad de 5 años, para la cuarta dosis, es del 99% durante 10 años y con la quinta dosis se alcanza protección del 99 a 100% por toda la vida.

En municipios de alto riesgo para tétano neonatal, se debe asegurar al menos dos dosis de toxoide a todas las mujeres en edad fértil (10-49 años) y al 100% de las gestantes del país. Colombia, modificó a partir de 1996 el uso del toxoide tetánico (TT), por el toxoide tetánico -

diftérico, en el plan de eliminación del tétanos neonatal con el fin de reforzar la protección contra la difteria debido a epidemias ocurridas en países vecinos. La historia de una reacción alérgica o neurológica severa (colapso respiratorio) a la primera dosis de TT, aunque es muy rara, se constituye en una contraindicación para recibir dosis subsiguientes. Una enfermedad febril severa puede ser motivo para retardar la aplicación de una dosis del toxoide. En la tabla 6 se aprecia el esquema de la vacunación infantil en nuestro país.

CONCLUSIÓN

Durante la generación del conocimiento y la práctica clínica los profesionales del área de la salud deben tener en cuenta aspectos básicos de las diferentes enfermedades que al final se reducen a una terapéutica acertada. De igual manera, es imprescindible incorporar al programa académico de pregrado correlaciones básico-clínicas que brinden información integral al estudiante y faciliten sus procesos de aprendizaje con casos reales surgidos de sus futuros escenarios de práctica. Este es el primero de una serie de documentos que permitirá un mayor acercamiento entre los conocimientos teóricos con los prácticos en el área de las enfermedades neurológicas. A pesar de los ingentes esfuerzos por disminuir e inclusive eliminar formas de esta enfermedad como la neonatal, el tétanos todavía persiste en muchos países con cifras significativas de morbilidad y de mortalidad. Se insiste en la necesidad de hacer énfasis en la prevención con programas de vacunación con coberturas del 100% de la población y un mejor conocimiento sobre el *C. tetani*, su toxina, sus efectos sobre los sistemas nerviosos central y autónomo.

Confiamos que este artículo aporte un mejor conocimiento del tétanos en la comunidad académica y favorezca a la población.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud a:
Dr. Oscar Fernando Calvo, Profesor Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud UIS, por el diseño y elaboración de las gráficas.
Srs. Hader Antonio Soto, Juan Pablo Manrique y Hugo Andrés Mantilla, Estudiantes de Medicina UIS y Sta. Tania Lizeth Pérez, Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico UIS, por su ayuda en la obtención de los datos epidemiológicos y la preparación general del artículo.

REFERENCIAS

1. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM. Tetanus J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:292-301).
2. Sexton DJ, Westerman EL. Tetanus. UpToDate (Online 14.1) february 2006.)
3. Sanford JP. Tetanus—Forgotten but not gone. N Engl J Med 1995; 332:812-813.
4. Ojini FI, Danesi MA. Mortality of tetanus at the Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. Tropica Doctor 2005;35:178-181.)
5. Cook M, Protheroe, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. Br J Anaesth 2001;87:477-87).
6. Gilman S., Winans S. Manter and Gatz's Essentials of Clinical Neuroanatomy and Neurophysiology. Edition 9. F.A.Davis Company. Philadelphia, USA 1996.
7. Bergman Ronald. A., Afifi Adel K. Neuroanatomía funcional. Primera edición. McGraw-Hill Interamericana. Mexico. 1999.
8. Zigmon M.J., Bloom F.E., Landis S.C., Roberts J.L. and Squire L.R. Fundamental Neuroscience. First Edition. Academic Press. San Diego, California, USA. 1999.
9. Kandel E.R., Schwartz J.H. and Jessell T.M. eds. Principles of neural science. Fourth Edition. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange, 2000.
10. Diamon M.C.; Scheibel, A.B.; Elson, L.M. The human brain. First edition. Harper Collins Publishers Inc. U.S.A. 1996.
11. DeMyer W. Neuroanatomy. 2 ed. Williams & Wilkins. Baltimore 1998.
12. Fix J.D. Neuroanatomy. Third ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002.
13. Lalli G, Bohner S., Deinhard K., Verastegui C. and Schiavo G. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. TRENDS in Microbiology Vol.11 No.9 September 2003.
14. Bizzini B. Tetanus Toxin. Microbiological Reviews, June 1979, p. 224-240 Vol. 43, No.2
15. Collingridge GL, Davies J. The in vitro inhibition of GABA release by tetanus toxin. Neuropharmacology 1982; 21: 851-5.
16. Curtis D.R., De Groat WC. Tetanus toxin and spinal inhibition. Brain Research 1968; 10:208-12.
17. Curtis D.R., Félix D, Game C.J.A., McCulloch R.M. Tetanus toxin and the synaptic release of GABA. Brain Research 1973; 51: 358-62
18. Cook T. M., Protheroe R. T. and Handel J. M. Tetanus: a review of the literature. British Journal of anesthesia 2001; 87 (3): 477- 87.
19. Kandel E.R., Schwartz J.H. and Jessell T.M. eds. Essentials of neural science and behavior. Stanford,

- connecticut. Appleton & Lange, 1995:115-131; 243-267.
20. Waxman, S.G. *Correlative Neuroanatomy*. 23 ed. Appleton & Lange. Stanford, Connecticut. 1996.
 21. Fox S.I. *Human Physiology*. Seventh Edition. McGraw-Hill Companies, Inc. St Louis. USA. 2003.
 22. Schwab, M. E., E. Suda, and H. Thoenen. Selective retrograde transsynaptic transfer of a protein, tetanus toxin, subsequent to its retrograde axonal transport. *J. Cell Biol.* 1979; 82:798 - 810.
 23. Schwab, M. E., and H. Thoenen. Electron microscopic evidence for a trans-synaptic migration of tetanus toxin in spinal cord motoneurons: an autoradiographic and morphometric study. *Brain Res.* 1976;105:213-227.
 24. Schwab, M. E., and H. Thoenen. Selective trans-synaptic migration of tetanus toxin after retrograde axonal transport in peripheral sympathetic nerves: a comparison with nerve growth factor. *Brain Res.* 1977;122:459-474.
 25. A Goonetilleke, J B Harris. Clostridial Neurotoxins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (Suppl III).
 26. Véronique Proux-Gillardeaux, Rachel Rudge and Thierry Galli. The Tetanus Neurotoxin-Sensitive and Insensitive Routes to and from the Plasma Membrane: Fast and Slow Pathways? *Traffic* 2005; 6:366-373.
 27. Cohen H. *Neuroscience for rehabilitation*. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 1999.
 28. Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. *BMJ* 2003;326;117-118)
 29. www.who.int/immunization_monitoring/diseases/teatunos/en/accesado_20/11/05.
 30. Ergonul, O, Erbay, A, Eren, S, Dokuzoguz, B. Analysis of the case fatality rate of tetanus among adults in a tertiary hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:188-190.
 31. Greco, JB, Tavares-Neto, J, Greco Junior, JB. Accidental tetanus: prognosis evaluation in a historical series at a hospital in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45:35-40).
 32. Shin, DH, Yu, HS, Park, JH, et al. Recently occurring adult tetanus in Korea: emphasis on immunization and awareness of tetanus. *J Korean Med Sci* 2003; 18:11-16
 33. Arya SC. Tetanus not 100% preventable. *Journal of Emergency Medicine* 2000;19:74-75
 34. Hahn BJ, Erogul M, Sinert R. Case report of tetanus in an immunized, healthy adult and no point of entry. *The Journal of Emergency Medicine* 2004;27:257-260
 35. Chaudhry R, Dhawan B, Mohanty S. Tetanus in the elderly: a forgotten illness. *Lancet* 2001; 357: 1805
 36. Atabek ME, Pirgon O..Tetanus in a fully immunized child. *The Journal of Emergency Medicine* 2005;29:345-346
 37. Vinson DR. Immunization does not rule out tetanus. *BMJ* 2000;320:383
 38. Stirn A. Body piercing: medical consequences and psychological motivations. *Lancet* 2003;361:1205-1215
 39. Yen LM, Dao LM, Day NPJ, Waller DJ, Bethell DB et al. Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. *Lancet* 1994;344:786-787.
 40. Cook T.M., Protheroe, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesthesia* 2001;87:477-487.
 41. Anonymous. Tetanus without trismus. *Lancet* 1919;193:117-118)
 42. Uwaifo GI. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:1442.
 43. Kipps CM, Fung VSC, Gratta-Smith P, de Moore GM, Morris JGL. Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005;20:322-334
 44. Henderson SO, Mody T, Grot DE, Moore JJ, Newton E. The presentation of tetanus in a emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16:705-708.
 45. Philips LA. A classification of tetanus. *Lancet* 1967;289:1216-1217.
 46. Libenson MH, Yanh JM. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2001;344: 1232-1239.
 47. Attygalle D, Rodrigo N. New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2004;2: 73-84.
 48. Illis LS, Taylor FM Neurological and electroencephalographic sequelae of tetanus. *Lancet*.1971;297:826-830.
 49. Lindley-Jones M, Lewis D, Southgate JL Recurrent tetanus. *Lancet* 2004; 363:2048
 50. Murray CJL, Shengelia B, Gupta N, Moussavi S, Tandon A, Thieren M. Validity of reported vaccination coverage in 45 countries. *Lancet* 2003; 362:1022-1027.
 51. CDC Recommended adult immunization schedule— United States, October 2005- September 2006. *MMWR*:2005:54:21-24.
 52. Miranda-Filho D de B, Alencar Ximenes de RA, Barone AA, Vaz VL, Viera AG, Albuquerque MG. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ* 2004;328:615-619.
 53. Halliday PL, Bauer RB. Polyradiculitis secondary to immunisation with tetanus and diphtheria toxoides. *Arch Neurol* 1983;40:656-57.
 54. Pullicino P. Acute transverse myelitis after tetanus toxoid vaccination. *Lancet* 1992;339: 1111-1112.
 55. Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T, et al. Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Ann Emerg Med* 1996; 28:18-21.
 56. Grabenstein JD. Status and future of vaccines for

- adults. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:379-387.
57. Silveira CM, Caceres VM, Dutra MG, et al. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case control study of congenital anomalies. *Bull World Health Organ* 1995;73:605-608.
58. Sheffield JS, Ramin SM, Tetanus in pregnancy *Am J Perinat* 2004; 21:173-182.
59. Norma técnica para la vacunación según el ampliado de inmunizaciones - PAI. Available at <http://www.minproteccionsocial.gov.co>