

TÉTANOS. REVISIÓN

X. Esquirol*/**, A. Bertrán*, X. Sarmiento**, P. Velasco**

Unidad de Cuidados Intensivos*. Clínica Ntra. Sra. del Remedio. Barcelona.

Unidad de Cuidados Intensivos**. Hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Badalona.

Introducción y epidemiología

El tétanos es una intoxicación aguda producida por la exotoxina del bacilo tetánico (*Clostridium Tetani*). El bacilo tetánico es anaerobio, grampositivo, flagelado, móvil y provisto de esporas extraordinariamente resistentes, que le dan forma de alfiler y soportan la desecación durante años. Se conocen más de 10 tipos antigénicos en atención a sus antígenos flagelares. En las preparaciones teñidas se le observa aislado, en parejas o formando cadenas. Crece bien en agarsangre a 37° C, en anaerobiosis¹.

Clostridium tetani se halla presente, sobre todo, en la tierra, estiércol de caballo, basura de la calle, en el tubo intestinal del hombre sano (en un 35 %) y, en ocasiones, en medicamentos no esterilizados (sirva como ejemplo la gelatina y algunos hilos de catgut procedentes de tripas de animales contaminados). Suelen padecer tétanos los jardineros, labradores, cocheros, atropellados que sufren heridas en la calle, soldados con heridas abiertas y, además, las púerperas (en especial por abortos provocados en escasas condiciones de asepsia), los recién nacidos (herida umbilical), quemados, pacientes con úlceras de decúbito crónicas y algunos pacientes postoperados (tétanos quirúrgico)^{2, 3, 4}.

Las astillas, tierra o cuerpos extraños en general disminuyen el potencial de oxirreducción y facilitan la germinación de las esporas tetánicas⁵. Este mismo efecto también es observado en inyecciones balsámicas, oleosas o de butazolidina; estas últimas, además,

inhiben la fagocitosis, hecho que ocurre también en la inyección local de glucocorticoides. En los toxicómanos que se inyectan sin condiciones asépticas no es raro, siendo la causa más común en Nueva York⁶. En otros casos la puerta de entrada no se descubre (tétanos criptogenético) por ser la herida responsable insignificante y no recordarla el propio paciente⁵.

Cuando una lesión cutánea o mucosa se contamina con esporas tetánicas, los bacilos surgidos de su germinación son fuente de producción de neurotoxina, la cual produce contracturas con recrudescencias, rigidez y espasmos de la musculatura esquelética que pueden llegar a ocasionar la muerte por asfixia^{7, 8}.

Hipócrates ya conocía la enfermedad. Nicolaier identificó el bacilo en 1884 y el descubrimiento de la Anatoxina (Ramón, 1925) ha conducido a la posibilidad de prevenir el tétanos⁹.

En vías de desaparición en los países industrializados por la vacunación sistemática, el tétanos sigue teniendo una incidencia y mortalidad demasiado elevadas en todo el mundo a pesar de los progresos realizados en técnicas de cuidados intensivos. Sigue siendo una enfermedad aguda, con una mortalidad que oscila entre el 15 y 40 %, según grado y series. En EEUU, en 1976, se declararon 75 casos de tétanos, de los cuales 32 fueron fatales^{10, 11}.

El número anual de tétanos se estima en varias decenas de millares, el 99 % de los cuales acontecen en países en vías de desarrollo¹². Las 2/3 partes de los enfermos tienen más de 75 años.

Predomina el sexo femenino, sobre todo en las edades comprendidas entre los 40 y 65 años, atribuible a la protección adquirida en el Servicio Militar¹³.

La mayoría de los contagios sobrevienen en medio rural, siendo el factor profesional uno de los más importantes¹⁴.

Correspondencia: Xavier Esquirol Puig
Ramón Casas, 51 2.º 3
08100 Mollet del Vallés.
Barcelona

En 2 de cada 3 casos, la herida se localiza en miembros inferiores.

Según un informe facilitado por la OMS (Reunión Internacional sobre el Tétanos, celebrada en Berna, 1966), la mortalidad por esta enfermedad disminuyó en todo el mundo, especialmente en los países europeos^{15, 16}. Desde 1951 a 1960 el descenso de la mortalidad fue muy llamativo debido principalmente a la industrialización, mecanización de la agricultura y mejoras en el servicio de la sanidad pública¹⁷. De todos modos, en la misma década, 26.220 personas murieron por esta enfermedad en 22 países europeos^{18, 19}, con una población total de 340 millones de habitantes; en la actualidad, el número de casos mundiales por año se calcula en medio millón, con un 40-45 % de mortalidad²⁰. El país con más tétanos es la India, que registra unos 100.000 fallecidos por año^{21, 22, 23}; han llegado a tener una incidencia de hasta el 200 por 100.000²⁴, siendo ello atribuible a diversos factores como:

- La economía agraria, con maquinaria rudimentaria.
- El andar descalzos.
- La falta de vacunaciones sistemáticas y de cuidados adecuados en caso de herida.
- Los partos domiciliarios y ritos ancestrales, que provocan numerosos tétanos neonatales e infantiles.

Puerta de entrada

A pesar de abundar los bacilos alrededor del hombre, la enfermedad es rara y casi siempre requiere como puerta de entrada la existencia de heridas anfractuadas e infectadas, en las que reine cierta anaerobiosis como responsable de la disminución del potencial de oxirreducción². La frecuencia es de, aproximadamente, un caso por cada 10.000 heridas. En la Guerra de 1914-1918 su frecuencia fue de 1,7 por cada 1.000 heridas²⁵.

Las heridas crónicas representan del 10 al 30 % de los casos, sobre todo las úlceras varicosas de las piernas y, con mucha menor frecuencia, las gangrenas de origen arterial, las dermatosis ulceradas y los focos de osteítis crónica^{26, 27, 28}.

Los tétanos postoperatorios son menos del 10 % y deberían ser excepcionales en países sanitariamente avanzados.

La enfermedad secundaria a inyección es muy rara, suele acontecer en África negra y, por lo general, siempre son a consecuencia de la mala asepsia. Los productos más frecuentemente incriminados son la Quinidina y la Fenilbutazona.

Los tétanos obstétricos se han vuelto excepcionales en países desarrollados²⁹.

Los infantiles, en los países en vías de desarrollo, a menudo tienen como puerta de entrada una otitis crónica supurada, una perforación del lóbulo de la oreja y, con menos frecuencia, una circuncisión³⁰.

Los tétanos neonatales, que casi han desaparecido en los países industrializados, son los más frecuentes en el tercer mundo^{21, 29, 31} (el 50 % de los casos en la República Centroafricana)³². Esta forma, de gravedad extrema, sigue a un parto domiciliario cuando el apósito umbilical se efectúa con ayuda de tópicos vegetales.

Fisiopatología

El *Clostridium tetani* elabora dos toxinas principales:

- 1) Una Hemolisina, con escasa trascendencia.
- 2) Una Tetanospasmina, que es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se trata de una proteína que se dispone en forma de dímeros, con un peso molecular aproximado de 145.000; es tan potente que puede matar al hombre a la dosis de 0,13 mg. Las tetanospasminas producidas por los 10 tipos de *Clostridium tetani* son casi idénticas antígenicamente, por lo que una sola antitoxina las neutraliza a todas¹.

La elaboración de la toxina se ve favorecida con el desarrollo concomitante de otras bacterias, que acaparan la actividad de los leucocitos.

En el hombre predomina la diseminación por vía hematógena. En realidad se puede observar un tétanos local cuando la inmunidad es suficiente para bloquear la difusión hematógena de la toxina, pero insuficiente para neutralizar la toxina depositada en el punto de inoculación. La toxina se fija en razón a su afinidad particular por los gangliósidos de las membranas sinápticas²⁵.

Como consecuencia de las propiedades de la tetanospasmina se afectan, preferentemente, los mecanismos inhibidores segmentarios, que actúan sobre las motoneuronas de las astas anteriores.

La toxina se difunde, primeramente, en el músculo subyacente y luego en los próximos. De ahí, la drena al sistema linfático y así llega a la circulación. De esta manera, la toxina circulante alcanza el miocardio, bazo, intestino, hígado, músculos esqueléticos, pulmón y riñones. A partir de los músculos de la región inoculada y de los otros impregnados por vía sanguínea, la toxina alcanza los centros nerviosos progresando a lo largo de los troncos. Luego, por las vías ante-

riores, llega a las astas anteriores medulares y a los núcleos de los nervios craneales motores. En los nervios periféricos la toxina progresa a una velocidad de 8 a 10 cms/día³³.

Mientras que las bacterias permanecen en la puerta de entrada, las tetanotoxinas se dirigen a los centros nervi

los cilindros axónicos de los nervios (neuropraxia). Al llegar a dichos centros actúan sobre las neuronas internunciales, responsables de los reflejos poli-sinápticos, rebajando el umbral de inhibición de los sistemas motores alfa y gamma, con lo cual quedan liberadas las neuronas motoras de las astas anteriores y del tracto intermediolateral. Es por eso que los estímulos sensitivos normales provocan espasticidad muscular generalizada de los músculos agonistas y antagonistas, con convulsiones sobreañadidas, cuando aquéllos aumentan.

Estudios con isótopos marcados han demostrado que la tetanospasmia se distribuye por todo el cuerpo a través del torrente circulatorio. La parte más importante de la toxina, por su neurotropismo, es captada por las terminales periféricas de las neuronas motoras, a pesar de que una parte entra en las fibras nerviosas sensitivas y autonómicas. Es entonces cuando la toxina viaja por los nervios hasta el sistema nervioso central y, después de un período de tiempo relacionado directamente con la longitud del nervio e inversamente a la actividad eléctrica, llega al cuerpo celular donde se concentra. Hay que destacar que las características funcionales y eléctricas de las neuronas no se ven afectadas por la toxina³⁴.

La toxina tetánica parece que también actúa sobre el sistema nervioso simpático y directamente sobre los músculos, provocando contracciones que no se acompañan de potenciales de acción nerviosa²⁵. En cualquier caso, el efecto de la toxina tetánica es pasajero y completamente reversible por lo que, si el paciente sobrevive, se recupera por completo.

Diagnóstico

Es exclusivamente clínico, pues en la herida cabe hallar esporas tanto en pacientes con tétanos como sin él. No existen alteraciones de laboratorio características. El diagnóstico de la enfermedad es totalmente clínico y no depende de confirmaciones microbiológicas²⁵. En un 30 % de las heridas de los enfermos con tétanos se consigue aislar *Clostridium tetani*. Como se ha dicho, también es frecuente encontrarlo en las heridas de individuos sin la enfermedad. La investigación bacteriológica se realiza, de modo óptimo, ino-

culando la secreción o pus de la herida, o trozos de tejido de la misma, incluso astillas de madera incluidas en la herida, en una bolsa cutánea de ratas blancas o de conejillos de indias, los cuales desarrollan tétanos típico.

Diagnóstico diferencial

Entre diversas patologías y situaciones que pueden suscitar dudas en cuanto al diagnóstico diferencial con la enfermedad tetánica, podemos citar:

— El envenenamiento por estricnina se distingue por afectar más intensamente las extremidades, especialmente las manos; por elevar la presión sanguínea y por faltar la rigidez muscular en los períodos interparoxísticos.

— La rigidez de nuca que se puede observar en los procesos meníngeos deberemos aclararla con la punción lumbar (normal en el tétanos y patológica en aquélla).

— La triquinosis, que a veces origina un síndrome parecido, se distingue por el antecedente de la ingesta de carne de cerdo poco cocida, la eosinofilia y las serologías positivas a partir de la segunda semana.

— Las fenotiacinas y metoclopramida pueden producir un cuadro conocido como pseudotétanos. El antecedente medicamentoso nos dará el diagnóstico.

— En los casos de trismo aislado, hay que buscar procesos locales en la cavidad bucal (abscesos tonsilares), artritis temporomaxilar o flemones dentarios.

— La tetania por alcalosis metabólica o hipocalcemia, la distinguiremos por la clínica y la analítica.

— En el Sdme. de abstinencia a drogas encontraremos midriasis, piloerección y deterioro de la consciencia.

— La rabia se caracteriza por contracciones intermitentes y crónicas, ausencia de trismo y antecedentes de mordedura animal.

— Si después de administrar suero antitetánico a un paciente, éste desarrolla la enfermedad del suero y aparece trismo por artritis temporomaxilar reumática, se plantea un problema de diagnóstico que se dilucida por la coexistencia de artralgiyas, urticaria y linfadenitis, manifestaciones propias de la enfermedad del suero y no del tétanos.

Clasificación

A) Según la gravedad

1. Leve o menos grave: con un período de incubación superior a 14 días. En él no hay disfagia ni larin-

goespasmo y las convulsiones (espasmos generalizados) son ligeras y breves.

2. Intermedio o grave: período de incubación entre 10 y 14 días, mientras que el de invasión se sitúa entre 3 y 6 días. Hay disfagia y las convulsiones son violentas. Pueden mantener la ventilación espontánea³⁵.

3. Muy grave: en este caso el período de incubación es inferior a 10 días, siendo el de invasión sobre las 48-72 horas. Aquí, el trismo es violentísimo, las convulsiones muy frecuentes, duraderas y vigorosas; hay rigidez permanente y disfagia, quedando la ventilación comprometida por espasmos laríngeos, del diafragma y de los intercostales³⁶. Estos pacientes, a veces, presentan (según la Escuela de Oxford) un sdme. de hiperactividad del sistema nervioso simpático, con sudoración profusa, hipermetabolismo, vasoconstricción periférica en las extremidades con manos y pies fríos, hiperpirexia y alteraciones cardiovasculares (que son las más peligrosas), como taquicardia sinusal, extrasístoles multifocales (con peligro de muerte súbita y shock) e HTA con subidas paroxísticas^{2,5}.

Desde el punto de vista pronóstico y terapéutico, el tétanos se considerará grave en los pacientes de más de 50 años.

Además de esta clasificación, desde 1975, en la Conferencia Internacional de Dakar, conocemos otra, original de Tinker, que consta de 6 factores pronósticos importantes y fáciles de apreciar. Se adjudica un pun-

to a cada uno de los factores, por lo cual el valor máximo será de 6. Incluyendo el cero, se distinguen 7 grados de gravedad. El valor debe establecerse en el tercer día de la enfermedad. (Tabla I).

B) Según la clínica

1. Tétanos local: afecta exclusivamente a la musculatura próxima a la herida contaminada, fenómeno atribuible a escasa toxicidad del germen o inmunización parcial del paciente. Se observa cuando existen anticuerpos circulantes (después de vacunación o seroterapia), que se oponen a una generalización de la infección. Actualmente son raros, probablemente debido a una mejor profilaxis.

2. Tétanos cefálico: también llamado auricular de Rose. Sucede a una inoculación cutánea o mucosa en la cara o cuero cabelludo (ulceración nasal, otitis crónica o lesión dentaria). En general, el primer síntoma es el trismo y, a continuación, aparece la parálisis en el mismo lado de la herida. Queda limitado a la musculatura facial y es consecutivo a puerta de entrada en boca o cara³⁰.

3. Tétanos crónico: se caracteriza por largo período de incubación, clínica atenuada, curso alternante y larga evolución; en ocasiones se puede prolongar hasta varios meses.

4. Tétanos generalizado: es la forma más frecuente y florida.

Tabla I. Clasificación tétanos según gravedad (original de Tinker)

Pronóstica	1 punto	0 puntos
1) Período de incubación (Plazo entre herida y primer síntoma)	Inferior a 7 días	Superior a 7 días (o desconocida)
2) Tiempo de inicio (plazo entre primer síntoma y primer paroxismo)	Inferior a 2 días	Superior a 2 días (o desconocida)
3) Puerta de entrada	Útero, ombligo, quemaduras, fract. abierta, inc. quir. o inyect. IM	Otros casos idiopáticos
4) Espasmos (paroxismos)	Presentes	Ausentes
5) Fiebre (rectal)	Superior a 38,4°C	Inferior a 38,4°C
6) Taquicardia - adultos Niños	Superior a 120 x' Superior a 150 x'	Inferior a 120 x' Inferior a 150 x'

C) Según la puerta de entrada

1. Tétanos neonatal: consecutivo a una inoculación umbilical en el momento de la sección del cordón de un recién nacido cuya madre no está vacunada. Se detecta entre el tercer y octavo día por dificultad de mamar; luego aparece rostro sardónico, rigidez generalizada, hiperlordosis y flexión permanente de los dedos de los pies. Paroxismos de flexión desencadenados por mínimos estímulos, en el curso de los cuales el recién nacido se pone cianótico. Es especialmente frecuente en los países subdesarrollados y tiene una elevada mortalidad^{29, 37, 38}.

2. Tétanos quirúrgico: por contaminación de heridas operatorias.

3. Tétanos médico: denominación empleada para catalogar los casos con puerta de entrada desconocida.

Clínica

A) Período de incubación: varía entre 3 y 15 días, siendo tanto más breve cuanto más grave sea la enfermedad. En caso de seroterapia preventiva, puede prolongarse y ser superior a tres semanas.

B) Período de invasión: el primer signo es, casi siempre, un trismo, contractura permanente, simétrica e irreductible de los maseteros, que bloquea la apertura de la mandíbula, impidiendo la alimentación, primero a sólidos y luego a líquidos. Rápidamente se asociarán:

1. Sensación de garganta oprimida, que dificulta la deglución de la saliva, modifica la voz y hace temer un espasmo de la glotis.

2. En la cara se distingue la contractura muscular que da el aspecto de «facies clínica» o «risa sardónica».

3. A nivel de la musculatura cervical se aprecia una cuerda esternocleidomastoidea tensa, con rigidez de nuca.

C) Período de generalización: el tétanos se generaliza en 2 ó 3 días. La rapidez de la extensión y el tiempo que transcurre entre el período de invasión y los primeros paroxismos constituyen elementos importantes para preveer su gravedad:

1. Hiperreflexia osteotendinosa generalizada, sin Babinsky.

2. Rigidez dolorosa del raquis con hiperlordosis lumbar.

3. Profusión de los músculos abdominales y torácicos contraídos. Descenso de la amplitud de los movimientos respiratorios.

4. Las contracturas predominan a nivel de los extensores de los miembros inferiores y de los flexores en los superiores.

A las contracturas permanentes se les pueden agregar paroxismos que ponen bruscamente rígidos el tronco y los miembros. Son dolorosísimas y constituyen elementos de evolución del pronóstico, según la frecuencia, carácter espontáneo o provocado, intensidad y duración. Pueden provocar un bloqueo torácico con hipoventilación, o la muerte por espasmo de glotis.

La infección no provoca bacteriemia y los hemocultivos sólo se indican cuando se plantea el diagnóstico de sobreinfección.

Tratamiento

Fundamentos terapéuticos

1. Eliminación del germen responsable, acantonado en las proximidades de la puerta de entrada. Ello se lleva a cabo mediante el tratamiento quirúrgico de la misma y antibioticoterapia adecuada.

2. Neutralización de la toxina circulante, habida cuenta de la imposibilidad que existe de influir sobre la ya fijada, de forma estable, en las neuronas motoras.

3. Prevención y tratamiento de las complicaciones.

4. Mantenimiento y sostén de las funciones vitales: cardiocirculatoria, respiratoria, nutrición,... etc.³⁹.

Sistemática de tratamiento

Tomado y modificado de L. Torre⁴⁰.

A) Grado I (tétanos leve): normas de 1 a 7.

B) Grado II (tétanos moderado-grave): normas de 1 a 18.

C) Grado III (tétanos muy grave): todas las normas, desde 1 a 22.

1) Clasificación correcta del grado, ateniéndonos a la clasificación pronóstica ya comentada, rectificable hemodinámicamente según la evolución clínica del proceso y su respuesta al tratamiento inicialmente establecido (de forma habitual se deja transcurrir un margen de 72 horas).

2) Inmunización combinada (activa y pasiva): pese a los reparos planteados a esta actitud, basados en la teórica contradicción que significa la neutralización de una parte del toxoide por la antitoxina administrada simultáneamente, y siguiendo el criterio de A. Foz, según el cual esta neutralización es mínima y no suficiente para compensar los beneficios de la inmunización combinada, habitualmente le sigue tal sistemática^{39, 41, 42, 43, 44}.

3) Tratamiento quirúrgico de la puerta de entrada: siempre que sea reconocible, la exéresis quirúrgica de la puerta de entrada (para la eliminación del germen

y de todas las circunstancias locales favorecedoras de su crecimiento) debe ser precoz y agresiva. Ello exige la limpieza quirúrgica de la herida tetanígena, pasando por tejido sano, con todas las mutilaciones que esta técnica pueda comportar (amputaciones, histerectomías, ... etc.).

4) Antibioticoterapia: inicialmente se emplea la Penicilina G. Sódica a dosis de 10 millones UI/día. En caso de alergia se pueden utilizar Tetraciclinas. Aunque en un estudio, según Ahmadsyah⁴⁵, sobre 173 pacientes con tétanos, el Metronidazol se demostró más útil que la Penicilina.

5) Sedación del paciente: se trata en un apartado independiente, pero irá en función de la gravedad, pues hay que recordar que el enfermo de tétanos se puede mantener consciente durante la mayor parte del desarrollo de su enfermedad.

6) Nutrición: debido al intenso hipercatabolismo, estos enfermos deben nutrirse con una dieta hipercalórica (40 cal./Kg. día) e hiperproteica (2 gr./Kg./día).

7) Medidas ambientales: se evitarán, al máximo, los estímulos sensitivos y sensoriales, desencadenantes de contracturas y convulsiones.

8) Traqueostomía: se debe practicar, de forma sistemática, antes el inicio de disfagia; es decir, cuando se cataloga al tétanos de grado II. Debe ser precoz para evitar complicaciones respiratorias. Se debe practicar bajo anestesia general e intubación traqueal⁴⁶.

9) Alimentación enteral: resulta indispensable ante la presencia de disfagia. Algunos utilizan la gastrostomía. La mayoría, la alimentación convencional por SNG.

10) Humidificar y fluidificar secreciones bronquiales, manteniendo una buena hidratación y fisioterapia respiratoria, realizada siempre en las máximas condiciones de asepsia. Podemos emplear aerosoles y goteos por traqueostomía.

11) Aspiración frecuente de secreciones bronquiales.

12) Medidas fisioterapéuticas: básicamente para drenaje broncopulmonar; cambios posturales frecuentes, cada 2 horas habitualmente, para evitar decúbitos. Movilización pasiva de las extremidades para evitar trombosis, rigideces musculares y fijación articular.

13) Controles horarios de las constantes vitales y Diarios de ionograma y equilibrio ácido-base.

14) Radiografía de tórax diaria.

15) Cateterismo venoso central y acceso adecuado (para medicación e hiperalimentación, si precisara). Cateterismo arterial para tener constante información

de los desórdenes neurovegetativos de estos enfermos, que ocasionan alteraciones del sistema cardiovascular y que pueden tener consecuencias fatales.

16) Disponibilidad de oxigenoterapia y ventilación manual urgente, razón por la cual estos enfermos deben ser controlados en UCI.

17-18) Frente a SD. Febril: suspender los antibióticos 24-48 horas y practicar estudios bacteriológicos.

19) Prevención de la insuficiencia respiratoria: llegado a este punto, se instaura ventilación mecánica y relajación muscular.

20) Control de la diuresis.

21) Control del tránsito intestinal: prevención del íleo paralítico y evitar fecalomas. Utilizar enemas de limpieza, lactulosa y/o crema de magnesia. Son pacientes que, debido a la medicación relajante y analgésica, presentan poco peristaltismo o abolición del mismo, con la consiguiente intolerancia a la nutrición enteral, que para ellos puede resultar de una trascendencia considerable.

22) Inhibición de la hiperactividad neurovegetativa: se han utilizado diversos fármacos como la Clorpromazina, Ac. Acetilsalicílico, etc. Los Beta-bloqueantes, fundamentalmente el Propanolol, se preconizaban ante frecuencias permanentemente superiores a 110 x', intentando mantener cifras entre 70 y 110 x'. Actualmente se tiende más a utilizar bloqueadores mixtos, alfa y beta. Ver control de las alteraciones cardiovasculares.

Profilaxis del tétanos

A) Limpieza quirúrgica de las heridas: con la finalidad de eliminar los gérmenes contaminantes junto con los factores que pueden favorecer su crecimiento, así como para facilitar el acceso al foco de los antibióticos.

B) Antibioticoterapia: ya comentada. Penicilina G, Tetraciclinas o Metronidazol.

C) Inmunización activa. Vacunación antitetánica con anatoxina (AT): descubierta por Ramón en 1923. Es toxina tetánica detoxificada por la acción combinada del formol y el calor. Exenta de poder patógeno, conserva su capacidad antigénica. Las reacciones alérgicas son poco frecuentes y mínimas. Los resultados son positivos en el 100 % de los casos, hasta el punto de que puede afirmarse que la aparición de la enfermedad en un sujeto vacunado debe hacer pensar en 3 posibilidades⁴⁷:

1. Que no se trata de un tétanos.

2. Que la vacunación ha sido técnicamente incorrecta.

3. Que el paciente está afecto de una agammaglobulinemia.

La mayoría de las veces no se emplea sola. La vacunación mixta contra la difteria y tétanos es de uso corriente. También las hay mixtas, que contienen a la vez AT y otra microbiana, como la antitetánica y la antipoliomielítica, o la antitetánica y antigripal. La inyección de AT provoca una respuesta que pone en juego a los linfocitos T y B al mismo tiempo. La AT puede aparecer en el suero tras una sola inyección, sobre todo con una vacuna absorbida; una segunda inyección, pasado un plazo suficiente, origina una respuesta «secundaria» mucho más rápida y más intensa, con concentraciones de anticuerpos tanto más elevadas cuanto más prolongado haya sido el intervalo entre la primera y la segunda. La inmunidad eficaz y duradera sólo se consigue y se instaura después de la inyección llamada «de refuerzo», y que se administra entre los 12 y 15 meses después de la primera. Después de este refuerzo se llega a un valor del orden de 10 veces superior al registrado tras la primera de las inyecciones. Luego, el descenso de anticuerpos es lento (más de 10 años, incluso de 15 a 20 años). Asimismo, cuando ya no existe ni rastro de antitoxina, una nueva inyección de AT en un antiguo vacunado, da lugar a una respuesta «secundaria».

Hay grandes diferencias interindividuales en las concentraciones obtenidas. La capacidad máxima de respuesta a la AT alcanza su punto álgido alrededor del año de edad. Esta capacidad disminuye después de los 20 años⁴¹.

El embarazo y la malnutrición no parecen influir en la formación de los anticuerpos tras la vacunación antitetánica. Por el contrario, el paludismo, trisomía 21 y deficiencias inmunitarias, cualquiera que sea su origen, disminuyen la respuesta a la AT. El embarazo constituye una indicación mayor de la vacunación cuando se teme a un tétanos neonatal; en otros casos existen reservas, ya que la inyección de AT parece incrementar el riesgo de enfermedad por incompatibilidad ABO⁴².

Un estudio realizado en Cataluña, sobre la prevalencia de anticuerpos antitetánicos en las mujeres embarazadas puso de manifiesto lo siguiente:

1. Solamente el 21,2 % de las mujeres están inmunizadas frente a tétanos.
2. El porcentaje de protección es mayor en las menores de 25 años (40,6 %).
3. En las de edad comprendida entre 25 y 45 años, la protección es del 17,8 %.

4. El riesgo de tétanos neonatal continúa existiendo en Cataluña.

Las vacunas se conservan, durante años, a una temperatura cercana a los +4.°C (nevera). En todo caso, nunca se deben congelar.

Supuesta la no obligatoriedad, *la vacunación está especialmente recomendada en los casos siguientes:*

1. Programa de vacunación infantil (triple vacuna antitetánica, antidiftérica y antipoliomielítica).
2. Embarazadas para prevención del tétanos puerperal, postaborto y neonatorum, teniendo en cuenta que la antitoxina atraviesa la barrera placentaria.
3. Población expuesta a mayores probabilidades de contraer la enfermedad: agricultores, ganaderos, toreros, deportistas, trabajadores de la industria, ancianos.
4. Heridas tetanígenas.

Solamente pueden considerarse como *contraindicaciones temporales de la vacunación las circunstancias siguientes:*

1. Infecciones cutáneas.
2. Estados febriles.
3. Primoinfección tuberculosa, reciente y evolutiva.
4. Situaciones epidémicas.

La técnica de vacunación se conduce como sigue:

Niños: a partir de los 2-6 meses se administran 3 dosis de 1 ml de vacuna triple con un mes de intervalo entre cada una de ellas; a los 15-18 meses se da 1 ml de recuerdo de vacuna triple. A los 5-6 años y 10-15 se vuelve a dar 1 ml de dosis-recuerdo de vacuna antitetánica y antidiftérica. Ante cualquier herida sospechosa se dará una dosis-recuerdo de vacuna antitetánica, 1 ml.

Adultos (o niños no vacunados): se administran 2 dosis de vacuna antitetánica con intervalo de un mes; 1 ml de dosis-recuerdo al año, repetida cada 5 años o con motivo de una herida sospechosa.

D) Inmunización pasiva: se administran anticuerpos séricos frente a la toxina tetánica, obtenidos de la fracción globulínica del suero de los animales sensibilizados (Behring y Kitasato, 1890). Como es lógico, su acción es pasajera, pues la antitoxina se elimina con rapidez⁴³. Las hay de 2 tipos:

1. Antitoxina Heteróloga: de sueros de équidos o bóvidos. La tasa de protección de antitoxina sólo dura de 8 a 10 días, por lo que se recomienda su administración repetida cada semana mientras dure la evolución de la herida o ante cualquier otra. Además, el riesgo de reacciones anafilácticas es considerable (10 %) y se manifiestan como shock precoz, enfermedad del suero, neuritis, encefalitis, sd. de Guillain-

Barré, miocarditis, pericarditis, etc. La mortalidad es elevada, alrededor de 1 por cada 300.000 inyecciones, resultando más alta que la ocasionada por el tétanos que se trata de evitar.

2. Antitoxina homóloga (Gammaglobulina antitetánica): la recomendada por el Comité de Expertos de la OMS (1966) y está constituida por la fracción electroforética de gammaglobulina humana de sujetos inmunizados activamente contra el tétanos. Se recomienda la inyección IM o SC de 500 UI de gammaglobulina antitetánica. Las reacciones alérgicas son prácticamente nulas y de poca intensidad. Además, su eliminación es mucho más lenta, manteniéndose la tasa protectora durante 14 días a tres semanas. Actualmente se preconizan dosis mayores, siendo de 1.000 UI en el adulto y de 500 UI en los niños⁴⁴.

E) Inmunización mixta: es la combinación de la inyección de gammaglobulina antitetánica y vacunación con toxoide, administrado de media a una hora después de la gammaglobulina y en distinto lugar de inyección. Pese a los teóricos reparos de esta conducta, como ya se ha comentado, tal medida se considera recomendable en dos situaciones:

1. Herida sospechosa en no vacunado.
2. Tratamiento del tétanos.

Si una vacunación correcta data menos de 18 meses, en teoría no debe hacerse nada; pero en la práctica suele indicarse una anatoxina de refuerzo.

En una persona correctamente vacunada hace menos de 10 años, se debe administrar una anatoxina de refuerzo; y si la herida está muy sucia, una seroanatoxina de prevención (Gammaglobulina).

Cuando la vacunación se efectuó hace más de 10 años o es dudosa, se debe hacer gammaglobulina y anatoxina.

Si el paciente no está vacunado, se debe efectuar gammaglobulina y anatoxina (vacunación completa con refuerzo).

Cuando hay que realizar una seropreención (gammaglobulinas), siempre es preferible la utilización de las inmunoglobulinas antitetánicas humanas.

La gammaglobulina, por vía general, puede neutralizar la toxina en el punto de inoculación o en la circulación, pero no la que está presente en los nervios o fijada en el SNC. Es más eficaz cuando se instituye prontamente y antes de cualquier acto quirúrgico, en la puerta de entrada donde aún es capaz de movilizar la toxina aún presente en el foco. Se administra IM y su paso a LCR es casi imposible. Las dosis son variables (de 1.000 hasta 6.000 UI) y, como ya se ha dicho,

se recomienda la inmunoglobulina humana específica (IGTH).

Algunos utilizan la seroterapia intrarraquídea, administrando de 20 a 30 UI/Kg por vía suboccipital y/o lumbar. En todos los casos publicados y en comparación con grupos de control, no parecen existir grandes ventajas ni cambios evolutivos, al menos que sean significativos estadísticamente como para poder recomendar tal actitud terapéutica, que no deja de ser agresiva y tener sus efectos secundarios^{48, 49, 50, 51, 52, 53}. Mención aparte quizá merecen dos publicaciones de 1980 y 1982 (de Singh y Thomas et al, respectivamente) en las que, junto a la administración intratecal de suero antitetánico (gammaglobulina), administran corticoides sistémicos⁵⁴ o intratecales⁵⁵ con reducciones significativas de la mortalidad; ello podría ser razonablemente probable y terapéuticamente aceptable, teniendo en cuenta que no hemos encontrado ninguna serie que lo rebata y, además, en 1988 el turco Paydacs publicó 32 casos de tétanos tratados, además de la terapia convencional, con Prednisolona, junto a otros 31 con placebo; expone resultados, quizá todavía más sorprendentes: en el grupo tratado con corticoides, la mortalidad se redujo al 31 % mientras, en el grupo control, aquélla fue del 55 %⁵⁶.

En caso de sospecha de tétanos, inmediatamente después de la IGTH, iniciar la vacunación, ya que el tétanos no inmuniza. Se suelen administrar 3 inyectables de anatoxina en un período de tiempo comprendido entre 15 días y tres semanas, dando un refuerzo un año más tarde, si el enfermo ha sobrevivido. (Tabla II).

Como ya se sabe, la GAT y la primera anatoxina (VAT) se deben inyectar en puntos separados.

Control de los espasmos: han sido utilizados numerosos fármacos para el control de los espasmos tetánicos. No existe una aceptación universal de ningún régimen concreto. Los fármacos más utilizados y con los que se ha obtenido mejores resultados son los siguientes:

1. Benzodiazepinas: acción relajante muscular remarkable. Pocos efectos hemodinámicos, incluso a dosis altas. Una dosis de 10 mg de EV de Diacepán suele deprimir la función respiratoria y cuando se alcanzan dosis próximas a los 120 mg/día el enfermo precisa ventilación asistida. Considerando las características farmacocinéticas de estos fármacos, es preferible usar dosis altas al principio, reduciéndolas después lentamente, pues la liberación secundaria a partir de los tejidos, y en especial, a partir de la grasa corporal, asegura unas concentraciones suficientes de fármaco,

Tabla II. Profilaxis del tétanos

Hist. Inmunización Tetánica (dosis)	Heridas limpias y pequeñas		Todas las demás	
	Vacuna	Globulina HIP Humana	Vacuna	Globulina HIP Humana
No se sabe	Sí	No	Sí	Sí
0 Y 1	Sí	No	Sí	Sí
2	No	No	Sí	No
3 ó más	No	No	No	No

en algunos casos, hasta de una semana; Oduose et al llegó a publicar resultados sobre una serie de 5 tétanos, sedados durante varios días con dosis repetidas de Diazepán, en los que, tras la retirada del fármaco, no se obtuvieron niveles de consciencia aceptables hasta pasados entre 13 y 21 días^{57, 58, 59, 60}. En cuidados intensivos, en los últimos años, se han obtenido muy buenos resultados con Midazolam, ampliamente conocido y estudiado, del que obvia hacer otros comentarios.

2. Carbamatos: especialmente el Meprobamato. Son utilizados en algunos países, pero actualmente no tienen muchos partidarios debido a la aparición de los nuevos fármacos, esencialmente en las dos últimas décadas⁶¹.

3. Dantroleno: parece tener más efectos secundarios que el Diazepán, pero su acción es buena. Se emplea convencionalmente para aliviar la espasticidad muscular después de los accidentes cerebrovasculares y en la profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna y sdme. neuroléptico maligno. Se cree que reduce la espasticidad muscular al inhibir la liberación de iones calcio del retículo sarcoplásmico, actuando de esta manera en la porción distal de la unión mioneuronal. Este mecanismo inhibe, supuestamente también, la hipertonicidad del tétanos⁶². El Dantroleno sódico es un relajante muscular de estructura química y mecanismo de acción farmacológicamente distinto al resto de fármacos de este grupo. Produce la relajación muscular actuando directamente sobre la célula muscular esquelética; reduce, como ya se comenta más arriba, la cantidad de calcio ionizado liberada por el retículo sarcoplásmico. Ello provoca una disociación entre excitación y contracción en el músculo esquelético y las fibras musculares; si bien los enfermos responden a los impulsos nerviosos, presentan una respuesta contráctil disminuida, aunque no abolida. No tiene efecto sobre la actividad de la unión neuromuscular ni afecta a la síntesis o liberación de acetilcolina. Por ello, dado su mecanismo de acción, directamente sobre el músculo esquelético, ha hecho que, de

forma esporádica, se utilice en el tratamiento de la espasticidad del tétanos. Esto es razonable si se considera el mecanismo de actuación de la toxina tetánica: la tetanosospasmina es una neurotoxina selectiva que actúa sobre las neuronas del eje cerebroespinal; entre otros efectos, desinhibe a las motoneuronas alfa, bloqueando los mecanismos inhibidores medulares. Como consecuencia, se produce la liberación de las neuronas motoras, desencadenándose hipertonicidad y contracturas musculares incontroladas. El Dantroleno, al inhibir (al menos parcialmente) la liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico de las células musculares, atenúa en parte las contracciones musculares provocadas por la falta de inhibición de las neuronas motoras. Si bien la toxina tetánica sigue actuando (una vez fijada al SNC no es neutralizable por la antitoxina), la contracción muscular está disminuida por el Dantroleno sódico⁶³.

Administrado a dosis muy altas, el Dantroleno no provoca parálisis, pues su efecto alcanza un techo; la tensión de la contracción muscular única resulta más inhibida que la respuesta frente al estímulo tetánico. Cuando el efecto es máximo se produce debilidad muscular moderada, pero aún con la fuerza suficiente para toser y respirar profundamente (aunque Palacios et al describen un caso, con buenos resultados, pero uno de los efectos secundarios fue la incapacidad de expectorar)⁶³. Puede repetirse la administración de la dosis terapéutica cada 5 minutos hasta una dosis total de 10 mg/Kg. Excepto que se administre durante más de 3 semanas seguidas, el Dantroleno sódico no tiene efectos adversos graves. Los preparados orales que se usan, a veces pueden provocar una grave hepatopatía muy parecida a la observada con el uso de Clorpromazina. Tiene un tiempo de vida media entre 5 y 8 horas, por ello es recomendable repetir dosis cada 6 u 8 horas⁶⁴.

En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre la utilidad del Dantroleno en el tétanos;⁶²⁻⁶⁵ generalmente todos con buenos resultados y escasos efectos secundarios. Incluso en niños, en 1986 (Méxi-

co), Aguilar-Bernal et al hicieron la descripción de 2 grupos de 21 y 26 niños respectivamente, afectados de tétanos neonatal y no neonatal, de características muy parecidas en cuanto a gravedad, edad, otros tratamientos, etc. La mortalidad en el grupo control fue del 73 % (83 % en neonatos y 50 % no neonatos), mientras que la del grupo tratado con Dantroleno fue sólo del 33 % (neonatos 50 % y no neonatos 0 %) ⁶⁵.

4. Sulfato de magnesio: el magnesio tiene un efecto depresivo directo sobre el músculo esquelético. Además, el exceso de magnesio causa una disminución de la liberación de acetilcolina por impulsos nerviosos motores, reduce la sensibilidad de la placa motora terminal a la acetilcolina y disminuye la amplitud del potencial de la placa motora terminal. Las concentraciones anormalmente bajas de magnesio en el líquido extracelular provocan mayor liberación de acetilcolina y mayor excitabilidad muscular, que puede producir tetania ⁶⁶. Ello también hace que los enfermos tratados con magnesio sean más sensibles a la acción de los relajantes musculares. Se suelen dar a dosis de 2 ó 4 gramos en 30' y luego perfusión continua que puede llegar a ser de 1 a 2 gr/hora. Algunos efectos cardíacos del magnesio son semejantes a los del ion potasio; puede abolir las contracciones prematuras inducidas por digital, pero el ion se usa raramente para este propósito, excepto si también hay hipomagnesemia. Puede provocar, a dosis crecientes, alargamiento del PQ y ensanchamiento del QRS, descenso de la conducción, disminución de los reflejos osteotendinosos, bloqueo A-V y sinoauricular, paro respiratorio y paro cardíaco (a dosis muy altas). Los cambios en el ECG que se ven con la depleción del magnesio son similares a los observados en la hipercalcemia (Seelig, 1969). El exceso de magnesio causa vasodilatación por una acción directa sobre los vasos sanguíneos y por bloqueo ganglionar. El margen terapéutico se sitúa alrededor de 4-6 mEq/l y el calcio EV antagoniza parcialmente el bloqueo neuromuscular que produce el magnesio. Cuando las concentraciones plasmáticas de magnesio empiezan a exceder de los 4mEq/l los reflejos osteotendinosos profundos disminuyen, siendo éste uno de los signos exploratorios a tener en cuenta. Sin embargo, la parada respiratoria no se suele presentar hasta alcanzar niveles iguales o superiores a los 15 mEq/l. Habitualmente, en el tétanos se ha usado para control de las disfunciones autonómicas y desórdenes cardiovasculares, aunque también se han publicado buenos resultados en asociación a sedantes, fundamentalmente, para la estabilización de las alteraciones neuromusculares ^{67, 68, 69}.

5. Barbitúricos: son utilizados solamente en el caso de tétanos severo, y asociados a benzodiacepinas o mórficos. Los barbitúricos de acción rápida permiten controlar los episodios agudos, pero pueden provocar alteraciones hemodinámicas. Son almacenados ampliamente en el tejido adiposo y las dosis han de ser modificadas en caso de insuficiencia renal y hepática.

6. Analgésicos centrales: tienen efectos destacados sobre los espasmos. Desde el punto de vista hemodinámico se obtienen buenos resultados con la Meperidina, el Fentanil y la Morfina, siendo bien tolerados. Lo mejor es utilizarlos en perfusión continua, pues de forma intermitente sus efectos no suelen durar más de 30'. En 1986, Rocke et al estudió los parámetros hemodinámicos en 10 pacientes con tétanos y controlados con Morfina, observando descensos del 18 % en la presión arterial media, la frecuencia cardíaca se redujo en un 7 %, mientras que el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas experimentaron disminuciones de un 7 y un 12 %, respectivamente ⁷⁰.

7. Relajantes musculares: la paralización del enfermo ha de reservarse para aquellos casos que no se consiguen controlar con sedación y analgésicos centrales. Es esencial que la administración se realice en perfusión continua. Entre los más utilizados están el Bromuro de Pancuronio, que no suele modificar el síndrome neurovegetativo, carece de efectos histamínicos y no es hipotensor ^{71, 72}. En los últimos años se ha venido utilizando, quizá todavía con mejores resultados, el Atracurio, del que se ha visto que también mantiene una buena estabilidad hemodinámica, no se acumula en exceso y puede administrarse en casos de alteración renal y hepática durante tiempo prolongado ⁷³. Por último, uno de los relajantes más postreros en aparecer ha sido el Vecuronio, bloqueante neuromuscular no despolarizante, con acción de tipo curariforme; éste, ofrece ciertas ventajas respecto al Pancuronio, como que es un tercio más potente pero su duración es más corta, la vida media de eliminación es de 30 a 70', carece de acción vagolítica y tampoco ha inducido liberación de histamina. No presenta efectos acumulativos importantes, pero deben reducirse las dosis en los casos de insuficiencia renal ^{74, 75, 76}.

8. Terapia intratecal con Baclofeno: en 1990, Saissy publicó un caso de un varón de 48 años de edad con tétanos grave al que, además del tratamiento convencional, se le colocó un catéter epidural y se administró, a través de él, 1 mg de Baclofeno inicial seguido de otra dosis igual al cabo de una hora para, posteriormente, mantener una perfusión continua de 2 mg/24 h. durante 20 días. Describe un control satisfactorio

Especialidad de uso hospitalario. Composición cuantitativa: Cada ml contiene: Principio activo Propofol (D.C.I.) 10 mg. Excipientes c.s.p. 1 ml. **Propiedades:** DIPRIVAN (Propofol), presenta una farmacocinética lineal para las dosis recomendadas; se distribuye extensamente y se elimina rápidamente mediante procesos metabólicos, probablemente en el hígado, formándose conjugados inactivos de DIPRIVAN (Propofol) y su correspondiente quinol, que se excretan en orina. **Indicaciones:** Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de 3 años. Sedación de pacientes adultos ventilados en cuidados intensivos. **Posología:** Adultos: Inducción: Se recomienda que DIPRIVAN (Propofol) sea dosificado según la respuesta del paciente, hasta que aparezcan los signos clínicos de la anestesia. La velocidad de infusión en adulto sano es de aproximadamente: 40 mg (4 ml) cada 10 sg. En pacientes de grado ASA 3 y 4 DIPRIVAN (Propofol) deberá administrarse más lentamente. 20 mg (2 ml) cada 10 sg. En adultos menores de 55 años, serán necesarios de 2.0 a 2.5 mg/kg de DIPRIVAN (Propofol). En adultos mayores de 55 años, generalmente se requerirán dosis inferiores (aproximadamente 20% menos) para la inducción de la anestesia. En el caso de grado ASA 4, la dosis de inducción debe ser inferior a 1.5 mg/kg. Mantenimiento: Se puede administrar DIPRIVAN (Propofol) por infusión continua o por inyección en bolus repetidos. En sujetos mayores de 55 años, o en pacientes de grado ASA 3-4 la dosis será generalmente menor. Infusión continua: (Véase instrucciones para preparación de la infusión), la velocidad media de administración varía de un paciente a otro, pero usualmente se alcanzará un mantenimiento de la anestesia satisfactorio entre: 4 a 12 mg/kg/h. Inyección en bolus repetidos: Pueden ser administrados incrementos de 25 mg (2.5 ml) a 50 mg (5 ml) de acuerdo con las necesidades clínicas. Sedación en cuidados intensivos: Es recomendable la administración de DIPRIVAN (Propofol) por infusión continua que será ajustada de acuerdo con la profundidad de sedación requerida, no obstante tasas de administración comprendidas entre 1.0 a 4.0 mg/kg/h son adecuadas para alcanzar una sedación satisfactoria. (Véase instrucciones para preparación de la infusión). Ancianos: En mayores de 55 años, pueden ser requeridas dosis inferiores, aproximadamente del 20% menos, para la inducción de la anestesia. Niños: No se recomienda el uso de DIPRIVAN (Propofol) en niños menores de 3 años, ya que no existe experiencia. Inducción: Se recomienda una administración lenta hasta que aparezcan los primeros signos de la anestesia. La dosis será ajustada de acuerdo a la edad y/o peso. La mayoría de los pacientes con más de 8 años requieren aproximadamente dosis de 2.5 mg/kg de DIPRIVAN (Propofol) para la inducción de la anestesia. Edades inferiores pueden requerir dosis mayores. Se recomiendan dosis más bajas para niños de grado ASA 3 y 4. Mantenimiento: Las dosis requeridas varían considerablemente entre pacientes, pero normalmente se encuentran entre 9 y 15 mg/kg/h (Véase instrucciones para preparación de la infusión). Actualmente no hay datos suficientes sobre el mantenimiento de la anestesia mediante la inyección de bolus repetidos en niños. Sedación en cuidados intensivos: No se recomienda el uso de DIPRIVAN (Propofol) para sedación en niños; ya que su seguridad y eficacia no han sido demostradas. Observaciones: Cuando sea necesario podrán utilizarse agentes analgésicos suplementarios. DIPRIVAN (Propofol) ha sido usado en asociación con anestesia raquídea y epidural, y con medicamentos utilizados de forma habitual en la premedicación: bloqueantes neuromusculares, agentes de inhalación y analgésicos, no habiéndose observado incompatibilidad farmacológica. **Normas para la correcta administración y uso:** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en el prospecto, no obstante recordar que: Instrucciones para preparación de la infusión: La emulsión de DIPRIVAN (Propofol), para infusión continua puede ser utilizada tal cual (sin diluir) en jeringas o frascos de vidrio para infusión o diluida únicamente con dextrosa para infusión intravenosa al 5% en bolsas de PVC o frascos de vidrio para infusión. Precauciones de uso: DIPRIVAN (Propofol) no contiene agentes antimicrobianos que eviten el crecimiento de microorganismos en caso de contaminación. La administración de DIPRIVAN (Propofol) debe comenzar inmediatamente después de romper la ampolla o desprecintar el vial. Se utilizan técnicas asepticas durante la manipulación (extracción y manejo) de DIPRIVAN (Propofol). Las ampollas y viales de DIPRIVAN (Propofol) son para usar en un único paciente, por lo que hay que desechar la parte no utilizada así como el equipo de infusión usado. Después de 12 h. cualquier porción no utilizada de DIPRIVAN (Propofol) sobrante en la jeringa o vial, así como todo el equipo que ha estado en contacto directo con el producto, debe ser desechado. Después de este periodo (12 h) si la infusión permanece aséptica durante la manipulación de DIPRIVAN (Propofol) y nuevo equipo estéril. **Contraindicaciones:** Pacientes con alergia conocida a Propofol o alguno de sus componentes. **Precauciones:** DIPRIVAN (Propofol) deberá administrarse por personal especializado en anestesia y/o cuidados intensivos y deberá disponerse del material de asistencia respiratoria y reanimación necesario para todo acto de anestesia general. Al igual que con otros agentes anestésicos cuando se administre a un paciente epiléptico, puede incrementarse el riesgo de convulsión. Comprobar que antes de la anestesia, este tipo de pacientes ha recibido su tratamiento anticonvulsivo habitual. Como con otros agentes anestésicos intravenosos, debe tenerse especial cuidado en pacientes con alteraciones cardíacas, respiratorias, renales o hepáticas y pacientes debilitados o hipovolémicos. Se tendrá la debida precaución en pacientes con trastornos del metabolismo graso y en otras situaciones, en las cuales deben emplearse con prudencia las emulsiones lipídicas. DIPRIVAN (Propofol) carece de actividad vagolítica no obstante ha sido asociado con bradicardia, ocasionalmente profunda. Deberá ser considerada la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia. Cuando se administra DIPRIVAN (Propofol), en sedación, se recomienda realizar una monitorización de los niveles sanguíneos de lípidos ya que, puede existir el riesgo de sobrecarga lipídica. La administración de DIPRIVAN (Propofol) deberá ser ajustada adecuadamente si esta monitorización indica que existe un aclaramiento lipídico inadecuado. Si el paciente está recibiendo, concomitantemente, otro lípido intravenoso, se deberá realizar una reducción de la cantidad de éste, en función del lípido administrado como parte de la formulación de DIPRIVAN (Propofol). Recuperación: Después de la anestesia general, el paciente deberá ser supervisado durante un periodo adecuado de tiempo, para asegurarse una recuperación total. Uso en embarazo: DIPRIVAN (Propofol) no debe ser usado durante el embarazo; sin embargo ha sido utilizado durante la terminación del mismo en el primer trimestre. Uso en obstetricia: No se recomienda su uso en anestesia obstétrica ya que, DIPRIVAN (Propofol) atraviesa la placenta y puede asociarse con depresión neonatal. Uso en lactancia: No se recomienda su utilización. **Interacciones:** Los niveles sanguíneos de Propofol pueden elevarse en presencia de fentanilo. **Efectos Secundarios:** Durante la inducción se han observado descensos de la tensión arterial, que en algunos casos pueden ser más acentuados que con otros anestésicos habituales. También se ha presentado apnea transitoria, dependiendo de la dosis y del uso de premedicaciones y de otros agentes. Otros efectos colaterales durante la inducción, mantenimiento y recuperación se presentan raramente, aunque se han comunicado casos de bradicardia (Véase precauciones). Se han descrito efectos cardiovasculares, aun cuando su relación causal con DIPRIVAN (Propofol) no se ha establecido, tales como: arritmia, bigeminismo, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco e isquemia miocárdica. Raramente, se han producido movimientos epileptiformes, incluyendo opistótono y convulsiones, en relación temporal con DIPRIVAN (Propofol). Durante la fase de recuperación pueden presentarse náuseas, vómitos y cefalea en una pequeña proporción de pacientes. Raramente se ha informado de la presencia de decoloración en la orina después de la administración prolongada de DIPRIVAN (Propofol). Muy raramente puede producirse reacción anafiláctica que puede incluir broncoespasmo, eritema e hipotensión después de la administración de DIPRIVAN (Propofol). Han sido reportados casos de fiebre y como con otros anestésicos, puede presentarse desinhibición sexual. Puede presentarse dolor local durante la administración intravenosa que puede reducirse al mínimo, con la coadministración de lidocaína, o utilizando venas gruesas del antebrazo y de la fosa antecubital. La presentación de trombosis y flebitis es infrecuente. **Intoxicación y su tratamiento:** La sobredosificación accidental podría causar depresión cardiorespiratoria. La depresión respiratoria deberá ser tratada por ventilación artificial con oxígeno y la depresión cardiovascular exigirá bajar la cabeza del paciente y, si es severa, deberán emplearse expansores plasmáticos y agentes presores. **Condiciones de conservación y almacenamiento:** DIPRIVAN (Propofol) será conservado por debajo de 25° C. Evitar la congelación. **Presentación:** Envases con 5 ampollas de 20 ml. PVL 3.237.5 Pts PVP. 5.248 Pts PVP (IVA) 5.406 Pts. Envases con 1 vial de 50 ml. PVL 1.618.8 Pts. PVP 2.624 Pts PVP (IVA) 2.703 Pts. Envases con 1 vial de 100 ml. PVL 3.237.5 Pts. PVP 5.248 Pts. PVP(IVA) 5.406 pts.

de la espasticidad muscular y un buen resultado final⁷⁷. No tenemos constancia de otros resultados similares en terapéuticas iguales ni hemos encontrado bibliografía que así lo documente; de todas formas y teniendo en cuenta el mecanismo de acción del Baclofeno (antiespástico con punto de ataque medular) sería una terapéutica a tener en cuenta.

9. Propofol: es un agente anestésico de acción corta introducido hace pocos años en el mercado, inicialmente para uso anestésico exclusivamente (1986). Su nombre aprobado es el 2,6-diisopropilfenol y su formulación contiene aceite de soja y fosfato purificado de huevo; es isotónico y tiene un pH neutro. Como sucede con la mayoría de anestésicos generales, el mecanismo exacto de acción es desconocido, aunque probablemente esté relacionado con un efecto inespecífico a nivel de las membranas lipídicas. Recientemente, en experiencias realizadas in vitro sobre preparaciones bicapa de lípidos a partir de células humanas del SNC, se ha demostrado que el Propofol puede afectar a la función de los canales de sodio (Frenkel y Urban, 1989). El efecto anestésico es de aparición rápida y duración muy corta, siendo aproximadamente 1,8 veces más potente que Tiopental. Disminuye, de forma discreta, la presión arterial media, que se acompaña de taquicardia transitoria, aumento del gasto cardíaco y descenso de las resistencias vasculares sistémicas. No hay datos farmacocinéticos suficientes para valorar los efectos de Propofol en casos de afectación hepática severa. Por otro caso, parece que es un fármaco relativamente seguro cuando se utiliza en la insuficiencia renal. En un principio utilizado sólo en anestesia para sedación fugaz e intervenciones cortas, su uso se ha ido extendiendo a otros campos y, en la actualidad, empieza a tener un lugar de actuación en las unidades de cuidados intensivos. En los últimos tiempos han empezado a conocerse datos de utilización en pacientes con tétanos⁷⁸.

Otros aspectos del tratamiento

1. Es habitual el uso de Nutrición mixta, parenteral y enteral, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, dada la facilidad con que estos enfermos no toleran la dieta por vía digestiva. Suele ser necesaria una ingesta importante de agua, entre 3 y 4 litros diarios, para compensar las grandes pérdidas por sudoración. La dieta debe ser hiperproteica-hipercalórica, al menos 3.000 Kcal/día y 120 gr. de proteínas. En los enfermos curarizados el íleo paralítico puede impedir la alimentación enteral.

2. El TEP ha sido siempre una causa frecuente de muerte en los enfermos con tétanos; por tanto, han de

utilizarse anticoagulantes de forma rutinaria, al menos a dosis profilácticas⁷⁹.

3. Las alteraciones cardiovasculares son causa frecuente de mortalidad y morbilidad y el mecanismo exacto de muchas alteraciones todavía no está claro¹⁰. Trabajos experimentales recientes sugieren una explicación para la deshibición del sistema nervioso simpático. Los signos de hiperactividad simpática suelen aparecer pocos días después del comienzo de los espasmos musculares⁸¹, probablemente a causa de que el camino seguido por la toxina para llegar al asta lateral es más largo y complicado que el que ha de seguir para llegar al asta anterior. En animales de experimentación ha sido demostrado que la toxina tetánica marcada llega a las astas laterales de la médula espinal, donde bloquea la liberación del neurotransmisor inhibitorio en las terminales presinápticas de las interneuronas espinales inhibitorias⁸². Ello podría ser una explicación válida para entender el porqué en los enfermos con tétanos, el nivel de catecolaminas plasmáticas no se eleva hasta pasados unos días (entre 4 y 10 días) después de comenzar los síntomas típicos. Los signos de hiperactividad simpática pueden ser observados más claramente en los enfermos de menos de 50 años y se caracterizan por aumento de la frecuencia cardíaca, aumento variable de la T. A., aumento del gasto cardíaco y resistencias periféricas, así como de la presión venosa central⁸³. Muchos han sido los tratamientos propuestos para intentar controlar los desórdenes autonómicos y esta hiperactividad simpática, algunos de ellos ya comentados por vía sistémica, pero se han publicado diversas series con muy buenos resultados cuando se ha empleado el bloqueo epidural continuo con anestésicos locales o mórficos (lo más habitual)^{84, 85, 86, 87, 88}. La HTA, la taquicardia extrema y las elevadas resistencias periféricas han sido descritas en enfermos paralizados y sedados, lo que indica que la deshibición simpática provoca un aumento de la actividad adrenérgica tanto alfa como beta⁸⁴. En estas condiciones, el corazón puede depender de la estimulación beta para mantener un flujo sanguíneo adecuado a través de un territorio vascular constreñido⁸²; la supresión de esta estimulación utilizando fármacos beta-bloqueantes puede precipitar el fallo cardiovascular, sea por reducción del gasto cardíaco, o por inducción de una resistencia periférica mayor por el bloqueo beta. Debido a la posibilidad de interacción entre fármacos, es más seguro intentar controlar la hiperactividad simpática en enfermos jóvenes mediante la depresión del SNC, más que por el bloqueo autonómico periférico. Si persiste la HTA, es esencial

que se proceda al bloqueo alfa, por lo que se pueden utilizar con buenos resultados: Fenoxibenzamina, Fentolamina y Reserpina. El Esmolol es un beta-bloqueante de acción corta, de reciente aparición, cuya utilización en un caso de tétanos en 1991 por King⁸⁹, fue motivo de publicación por sus buenos resultados. A pesar de ello, es un fármaco todavía bastante desconocido y se utiliza poco, al menos en este ámbito. Últimamente ha sido preconizado utilizar Labetalol, pues con su doble acción bloqueadora alfa y beta quedan contrarrestados los peligros de una estimulación alfa si se presenta hipotensión^{90, 91}. La dosis habitual es de 100 mg cada 2-4 horas, en forma de infusión EV continua.

Algunos enfermos con tétanos, especialmente los de edad más avanzada, presentan una tendencia a la variación súbita de la actividad autonómica de un extremo a otro, de tal forma que las variables hemodinámicas de PVC, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y resistencias periféricas, pueden variar desde niveles muy altos a otros muy bajos en pocos minutos. La utilización de agentes específicos para problemas específicos supone una gran ventaja, a pesar de que nos podemos encontrar con problemas secundarios importantes como ya se ha comentado en el caso de los beta-bloqueantes. Esta ventaja es la que se deriva de lo que supone ajustar rápidamente al enfermo a su nivel actual de actividad cardiovascular; la hipotensión que se desarrolla de forma rápida y se acompaña de una caída de la frecuencia cardíaca, de la PVC y de las resistencias vasculares periféricas, acostumbra a ser benigna siempre que se mantenga el flujo miocárdico. Estos cambios pueden ser motivados por la supresión casi total del tono simpático y, habitualmente, pueden ser reconvertidos utilizando medidas físicas sencillas que liberen catecolaminas endógenas (por ej.: la aspiración traqueal y los estímulos dolorosos)⁹². La cantidad de estimulación necesaria es superior si han sido utilizados depresores centrales. También son efectivas pequeñas dosis de catecolaminas. Existen 2 patrones de alteraciones cardiovasculares con una mortalidad elevada:

a) La hipotensión acompañada de taquicardia, fallo cardiocirculatorio periférico e hiperpirexia puede desarrollarse de forma gradual en pacientes de cualquier edad.

b) Los paros cardíacos súbitos y repetidos son frecuentes, especialmente cuando la enfermedad se presenta en drogadictos. Es posible que esta tendencia presente una forma extrema de supresión simpática, pues el miocardio suele responder rápidamente a la es-

timulación mecánica o eléctrica, si se evita la lesión hipóxica. Queda pendiente de valoración, en estos casos, la posibilidad de implantar un MCP profiláctico a demanda.

4. También se han utilizado complejos vitamínicos en el tétanos, básicamente con el fin de controlar los espasmos. La Piridoxina es el coenzima que interviene en la producción de ácido gamma-aminobutírico y se ha visto que en tétanos neonatales disminuye de forma importante los espasmos y reduce, de manera estadísticamente significativa, la mortalidad^{93, 94, 95}. En 1984, Jahan et al dio a conocer una serie sorprendente de casos con enfermedad tetánica, con edades comprendidas entre 1 y 30 años, en los que la utilización del ácido ascórbico EV redujo la mortalidad casi en un 30 % respecto a los grupos no tratados⁹⁶. Con los reactivadores de la acetilcolinesterasa (Dipiroxima e isonitrosina) se han podido controlar, de forma satisfactoria en algunos casos, los espasmos y convulsiones en estos enfermos (Aleksevich, 1978)⁹⁷.

Evolución y pronóstico

Después de agravarse en los primeros días, la enfermedad se estabiliza, soliendo durar 3-4 semanas más. El enfermo tetánico no está cubierto de complicaciones⁹⁸ ni secuelas⁹⁹. Pocas veces el tétanos evoluciona, al tercer día, de manera fulminante, hacia un síndrome que asocia hipertermia, taquicardia e HTA, seguido rápidamente de colapso y acidosis láctica mortal, como ya ha sido descrito en el apartado de alteraciones cardiovasculares^{100, 101}. En UCI la mortalidad se ha reducido y, actualmente, oscila entre un 11 y un 33 %, aunque en enfermos de más de 70 años, ésta sigue siendo mayor del 50 %. La edad es siempre un factor pronóstico a tener muy en cuenta. La muerte sobreviene por TEP, sobreinfección, accidentes de la ventilación artificial o descompensaciones de enfermedades previas. El tétanos no confiere inmunidad y se han comunicado recidivas. También son posibles las recaídas: al cabo de 40 días se observó un caso en un paciente que no recibió gammaglobulina, sino varias inyecciones de anatoxina, y que conservaba un cuerpo extraño en la herida de inoculación.

Secuelas

Se han descrito numerosas. La incapacidad se prolonga, a veces, por las retracciones musculotendinosas y, muy pocas veces, por la rotura del tendón o estenosis traqueales secundarias a la traqueostomía. Más importantes son las fracturas vertebrales y las paraosteartropatías^{99, 102, 103}. Entre otras muchas secuelas podemos mencionar la miositis osificante¹⁰⁴, hemato-

ma de la vaina del músculo recto anterior del abdomen⁹⁹, perforación intestinal no traumática¹⁰⁵, secreción inadecuada de ADH¹⁰⁶, mielopatía transversa aguda¹⁰⁷, parálisis de los oculomotores¹⁰⁸, fractura de fémur¹⁰⁹, hasta un largo etcétera que abarcaría prácticamente la totalidad del organismo¹¹⁰⁻¹¹⁸.

Resultados del tratamiento y valoración final

Con los modernos métodos de tratamiento se acusa una evidente mejoría de resultados, aunque inferior a las esperanzas depositadas en ellos. Como conclusiones provisionales se puede afirmar que:

1. El promedio de mortalidad ha disminuido.
2. Los desenlaces fatales van fundamentalmente ligados a las complicaciones de la enfermedad: respiratorias, sépticas y neurovegetativas.
3. El riesgo disminuye considerablemente a partir de la primera semana: 79 % de mortalidad en dicho período.
4. La mortalidad está íntimamente ligada a la edad del paciente: sólo un 20 % en menores de 50 años.

A pesar de que el tétanos es una enfermedad antigua y pese a los avances tecnológicos, continúa acaparando el interés de no pocos colegas debido a que todavía sigue siendo un problema no resuelto, y los enfermos siguen falleciendo en las unidades de cuidados intensivos. Un claro ejemplo del atractivo que todavía suscita esta enfermedad es el número de publicaciones que han ido proliferando en los últimos años; desde 1987 hasta la actualidad (en 5 años) se han publicado el mismo número de trabajos (aproximadamente entre 115 y 120) que en los años precedentes (desde 1965). Y, a pesar de que es mucho más frecuente en los países subdesarrollados, las zonas industrializadas siguen teniendo pacientes con tétanos, que todavía presentan índices de mortalidad demasiado significativos.

Bibliografía

1. John V Bennett. Tétanos (en Tratado de enfermedades infecciosas de Paul D. Hoeprich). Ed. Salvat; 120: 957-964.
2. Morse HE, Kent JN, Rothschild H. Tetanus review of the literature and report of case. *J. Oral. Surg.* 1978 Jun; 36 (6): 462-466.
3. Flesher PR, Hunter JG, Rudick J. Tetanus after gastrointestinal surgery. *Am. J. Gastroenterol.* 1988 Mar; 83 (3): 298-300.
4. Bowen V, Johnson J, Boyle J, Snelling CF. Tetanus a continuing problem in minor injuries. *Can J. Surg.* 1988 Jan; 31 (1): 7-9.
5. Nolla M, Díaz RM, Garcés J, Nolla J. Revisión de las puertas de entrada en el tétanos. A propósito de 229 casos. *Rev. Clin. Esp.* 1991 Jul; 189 (3): 101-109.
6. Justo P, Cuchillo V, Vela A, Montero-Benzo R. Tetanus in a drug addict and HIV carrier patient. *Rev. Esp. Anestesiología-Reanim.* 1990 Nov-Dec; 37 (6): 370-372.

7. Wang L, Karmody CS. Dysphagia as the presenting symptom of tetanus. *Arch. Otolaryngol.* 1985 May; 111 (5): 342-343.
8. Elegbeleye O. Effect of muscle spasms on blood gases and acid-base status in tetanus patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 1978 Dec; 8 (6): 423-424.
9. Trujillo MJ, Castillo A, España JB, Guevara P, Eganez H. Tetanus in the adult: intensive care and management experience with 233 cases. *Crit. Care. Med.* 1980 Jul; 8 (7): 419-423.
10. Ramírez-Minana R, Sicilia-Lafont T, Aguilera JL, César JM, Domínguez B, Soto J. Tetanus in adults: mortality. Study in 130 cases. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1990 Jun-Jul; 8 (6): 338-343.
11. Chao CH, Yu KW, Liu CY, Wang LS, Wong LS, Wong WW. Tetanus: 20 years of clinical experience. *Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih.* 1991. Aug; 48 (2): 110-115.
12. Hughes JH, Freimer EH, Mantis JK. Tetanus. *Am. Fam. Physician.* 1976 Mar; 13 (3): 76-80.
13. Arca SU, Maida B. Mortality trend for tetanus in Italy in relation to sex and age. *Nuov. Ann. Ig. Microbiol.* 1968 Jul-Aug; 19 (4): 223-242.
14. Carrada-Bravo T. The bioecology and epidemiology of tetanus in Mexico (1922-1972). Tetanus mortality. *Salud Pública. Mex.* 1975. Mar-Apr; 17 (2): 253-266.
15. Bowen V, Johnson J, Boyle J, Snelling CF. Tetanus a continuing problem in minor injuries. *Can. J. Surg.* 1988 Jan; 31 (1): 7-9.
16. Oberdoerster F, Thilo W, Dittmann S. Tetanus illnesses and mortality 1977-1983. *Zentralbl. Chir.* 1985; 110 (7): 393-400.
17. Principles on tetanus. Proceedings of the II International Conference on Tetanus. Bern. Switzerland. July 15-19. 1966. Bern & Stuttgart. Hans Huber. 1967.
18. Guicheney A, Selvaradja N, Leseigneur Y. The incidence of geographic factors in the mortality rate of tetanus. *Med. Trop.* 1968 Mar-Apr; 28 (2): 152-157.
19. Casasola M, Baiti. Statistical studies on epidemiological and clinical prognostic aspects of tetanus in aged people. *Friuli. Med.* 1967 May-Jun; 22 (3): 691-698.
20. Fulga C. Clinical and epidemiological considerations on 418 cases of tetanus. *Microbiol. Parazitol. Epidemiol.* 1966 Mar-Apr; 11 (2): 155-162.
21. Sheikh GA. Neonatal tetanus in Pakistan. *J. Trop. Pediatr.* 1991 Mar; 37 (2): 88-89.
22. Yusuf B, Solter S, Bakri Z, Hasibuan AA, Soewarso TI, Aiyub ER, Arnold RB. Neonatal tetanus mortality in Aceh province, Indonesia. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1986; 66 (4): 349-354.
23. Ebisawa I, Homma R. Tetanus in Japan: trends of mortality, case fatality and causes of death. *Jpn. J. Exp. Med.* 1986 Aug; 56 (4): 155-161.
24. Bytchenko B. Recent world trends of mortality from tetanus. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1973 No; 75 (5): 412-415.
25. García S. Miquel. Tétanos (de Farreras-Rozman. *Tratado de Medicina Interna*). Ed. Doyma. 1988: 2124-2126.
26. Anilkumar G, Sonvani MV, Chaudhary VN, Nawaz JM, Autea GS. Tetanus in leprosy patient. *Indian. J. Lepr.* 1988 Jul; 60 (3): 450-452.
27. Anilkumar G, Sonvani MV, Nampalle VB, Nathani PJ. Tetanus in patient with lepromatous leprosy. *Indian. J. Lepr.* 1988 Jul; 60 (3): 448-449.
28. Hodes RM, Teferedegne B. Tetanus in leprosy patients: report of five cases. *Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis* 1988 Jun; 56 (2): 228-230.
29. Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today. *Bull. World. Health. Organ.* 1984 62 (4): 647-669.
30. Jagoda A, Riggio S, Burguières T. Cephalic tetanus: a case report and review of the literature. *Am. J. Emerg. Med.* 1988 Mar. 6 (2): 128-130.
31. Mobarak AB, Kielmann AA, Van-der-Most-van-Spijk M, Hammamy MT, Nagaty AA. Evaluating tetanus neonatum as a child survival risk in rural Egypt in the absence of reliable cause of death registration. *Trop. Med. Parasitol.* 1985 Dec; 36 (4): 186-190.
32. Melgaard B, Mutie DM, Kimani G. A cluster survey of mortality due to neonatal tetanus in Kenya. *Int. J. Epidemiol.* 1988 Mar; 17 (1): 174-177.
33. Bleck TP. Tetanus: pathophysiology, management and prophylaxis. *Dis. Mon.* 1991 Sep; 37 (9): 545-603.
34. Santaló M, Jover J. Protocolos terapéuticos S. Urgencias H.S.C. y S. Pau. II (XLIX): 337-347.
35. Scholz DG, Olson JM, Thurber DL, Larson DE. Tetanus: an uncommon cause of dysphagia. *Mayo. Clin. Proc.* 1989 Mar; 64 (3): 335-338.
36. Lathrop DL, Griebel M, Horner J. Dysphagia in tetanus: evaluation and outcome. *Dysphagia.* 1989; 4 (3): 173-175.
37. Adams JM, Kenny JD, Rudolph AJ. Modern management of tetanus neonatorum. *Pediatrics.* 1979 Oct; 64 (4): 472-477.
38. Khoo BH, Lee EL, Lam KL. Neonatal tetanus treated with high dosage diazepam. *Arch. Dis. Child.* 1978 Sep; 53 (9): 737-739.
39. Olsen KM, Hiller FC. Management of tetanus (clinical conference). *Clin. Pharm.* 1987 Jul; 6 (7): 570-574.
40. Foz A, Drobnic L, Gudiol F. Patología infecciosa básica. *Enfermedades bacterianas: 211-217.*
41. Ebisawa I, Fukutomi K. Effect of vaccination against tetanus in the population where the disease is decreasing spontaneously. *Kansenshogaku. Zasshi.* 1978 Jul; 52 (7): 233-239.
42. Ehalt W. Problems in tetanus prophylaxis. *Monatsschr. Unfallheilkd.* 1969 Nov; 72 (11): 457-463.
43. Qazilbash AA, Ajmal M. Antitoxin treatment of tetanus. *J.P.M.A.* 1978 Jan; 28 (1): 6-7.
44. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, Brooks GF, Bennett JV. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965-1971. *JAMA.* 1976 Jan; 235 (1): 42-44.
45. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br. Med. J.* 1985 Sep; 291 (6496): 648-650.
46. Adams EB, Holloway R, Thambiran AK, Desai SD. Usefulness of intermittent positive-pressure respiration in the treatment of tetanus. *Lancet.* 1966 Nov; 2 (474): 1176-1180.
47. Pessi T, Honkola H, Likala E. Results of treatment of patients with severe tetanus. A study of 18 cases. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1981; 70 (4): 182-186.
48. Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus. A meta-analysis. *JAMA.* 1991 Oct; 266 (16): 2262-2267.
49. Neequaye J, Nkrumah FK. Failure of intrathecal antitetanus serum to improve survival in neonatal tetanus. *Arch. Dis. Child.* 1983 Apr; 58 (4): 276-278.
50. Oगतuti P. Treatment of tetanus by lumbar intrathecal tetanus antitoxin. *P. N. G. Med. J.* 1980 Dec; 23 (4): 179-181.
51. Sanders RK, Marthyn B, Joseph R, Peacock ML. Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus. *Lancet.* 1977 May; 1 (8019): 974-977.
52. Khan AA, Maquire MJ, Patel YS. Intrathecal antitetanus serum in the management of tetanus neonatorum. *Med. J. Zambia.* 1978 Oct-Nov; 12 (5): 121-122.
53. Vakil BJ, Armitage P, Clifford RE, Laurence DR. Therapeutic trial of intracisternal human tetanus immunoglobulin in clinical tetanus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979; 73 (5): 579-83.
54. Thomas PP, Crowell EB Jr, Mathew M. Intrathecal antitetanus

- serum (ATS) and parenteral betamethasone in the treatment of tetanus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982; 76 (5): 620-623.
55. Singh AK, Bansal A, Goel SP, Agarwal VK. Intrathecal antitetanus serum (horse) with steroid in the treatment of neonatal tetanus. *Arch. Dis. Child.* 1980 Jul; 55 (7): 527-531.
 56. Paydacs S, Akoglu TF, Akkiz H, Ozer FL, Burgut R. Mortality-lowering effect of systemic corticosteroid therapy in severe tetanus. *Clin. Ther.* 1988; 10 (3): 276-280.
 57. Kapoor W, Carey P, Karpf M. Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus. *Arch. Intern. Med.* 1981 Jun; 141 (7): 944-945.
 58. Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ. Intravenous infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with severe tetanus. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988 Oct; 32 (7): 590-2.
 59. Dasta JF, Brier KL, Kidwell GA, Schonfeld SA, Couri D. Diazepam infusion on tetanus: correlation of drugs levels with effect. *Sourh. Med. J.* 1981 Mar; 74 (3): 278-280.
 60. Odusote KA, George BO, Femi-Pearse D. Favourable prognosis of prolonged coma associated with large doses of diazepam in severe tetanus. *Trop. Geogr. Med.* 1976 Sep; 28 (3): 194-198.
 61. Anah CO. Tetanus: conservative management made easier by combination of muscle relaxants. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1974 Sep; 23 (5): 930-934.
 62. Farquhar I, Hutchinson A, Curran J. Dantrolene in severe tetanus. *Intensive. Care. Med.* 1988; 14 (3): 249-250.
 63. Palacios F, Latour J, Torrecilla T, Rueda J, Ferré G, Arráez V. Eficacia del dantrolene sódico en un caso de tétanos. *Med. Inten.* 1990; 14 (5): 217-219.
 64. Sternlo JE, Andersen LW. Early treatment of mild tetanus with dantrolene. *Intensive Care. Med.* 1990; 16 (5): 345-346.
 65. Aguilar-Bernal OR, Bender MA, Lacy ME. Efficacy of dantrolene sodium in management of tetanus in children. *J. R. Soc. Med.* 1986 May; 79 (5): 277-281.
 66. Goodman & Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica.* Séptima edición. 35: 807-836.
 67. Sutton DN, Tremlett MR, Woodcock TE, Nielsesn MS. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the use of magnesium sulphate and clonidine. *Intensive. Care. Med.* 1990; 16 (2): 75-80.
 68. Lipman J, James MF, Erskine J, Plit ML, Eidelman J, Esser JD. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. *Crit. Care. Med.* 1987 Oct; 15 (10): 987-988.
 69. James MF, Manson ED. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care. Med.* 1985; 11 (1): 5-12.
 70. Rocke DA, Wesley AG, Pather AD, Hariparsad D. Morphine in tetanus: the management of sympathetic nervous system overactivity. *S. Afr. Med. J.* 1986 Nov; 70 (11): 666-668.
 71. Bylund AC, Holm J, Lundholm K, Schersten T. Skeletal muscle metabolism in two Pavulon treated tetanus patients. *Acta. Chir. Scand.* 1976; 142 (5): 387-391.
 72. Bouffet E, Gaussorgues P, Zanetti MC, Robert D. Pancuronium and tetanus in the elderly. *Chest.* 1988 Nov; 94 (5): 1114-1115.
 73. Peat SP, Potter DR, Hunter JM. The prolonged use of atracurium in a patient with tetanus. *Anaesthesia.* 1988 Nov; 43 (11): 962-963.
 74. Fassoulaki A, Eforakopoulou M. Vecuronium in the management of tetanus. Is it the muscle relaxant of choice? *Act. Anaesthesiol. Belg.* 1988; 39 (2): 75-78.
 75. Powles AB, Ganta R. Use of vecuronium in the management of tetanus. *Anaesthesia.* 1985; 40 (9): 479-881.
 76. Duvaldestin P, Gibert C, Henzel D, Guy P, Desmouts JM. Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus. *Intensive. Care. Med.* 1979 Sep; 5 (3): 111-114.
 77. Saissy JM, Raux O, Gohard R, Diatta B. Severe tetanus and intrathecal baclofen. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1990; 9 (2): 183-184.
 78. Borgeat A, Popovic V, Schwander D. Efficiency of a continuous infusion of propofol in a patient with tetanus. *Crit. Care. Med.* 1991 Feb; 19 (2): 295-297.
 79. Kessler HJ, Patschke D. Histamine H₂ receptor blockade and thrombosis prophylaxis with heparin in tetanus. A case report. *Anaesthesist.* 1978 Aug; 27 (8): 383-384.
 80. Illangasekera VL. Autonomic neuropathy a preventable cause of death in tetanus. *Ceylon. Med. J.* 1991 Jun; 36 (2): 77-78.
 81. Wright KD, Laloo UG, Nayiager S, Govender P. Autonomic nervous systems dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Crit. Care. Med.* 1989 Apr; 17 (4): 371-375.
 82. Hortnagl H, Brucke T, Hackl JM. Dysfunction of the sympathetic nervous system in tetanus. A study of 3 cases. *Klin. Wochenschr.* 1979 Apr; 57 (8): 391-395.
 83. Yoshihara H, Shigemitsu K, Abe Y, Ueyama M, Yamamoto I, Swada Y. A case of severe tetanus associated with sympathetic overactivity. *Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi.* 1990Mar; 91 (3):431-433.
 84. Southorn PA, Blaise GA. Treatment of tetanus induced autonomic nervous system dysfunction with continuous epidural blockade. *Crit. Care. Med.* 1986 Mar; 14 (3): 251-252.
 85. Shibuya M, Sugimoto H, Sugimoto T, Uenishi M, Yoshioka T. The use of continuous spinal anesthesia in severe tetanus with autonomic disturbance. *J. Trauma* 1989; 29 (10): 1423-1429.
 86. Sugimoto H, Shibuya M, Uenishi M, Yokota J, Terai C, Shimazu T, Megawa T, Yoshioka T, Sugimoto T. Long-term continuous spinal anesthesia in severe tetanus with autonomic disturbance. *Klin. Wochenschr.* 1987 Mar; 65 (5): 238-242.
 87. Lindahl SG, Dahlgren N, Lundberg D, Norden N. Adrenergic hyperactivity and epidural block in severe tetanus. A case report. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 1985 Jan; 29 (1): 87-89.
 88. Rosano C, Legeza G, Pavoni PA, Testasecca D, Giugliano F, Meme E, Tyia A. New orientations in the treatment of proclamed tetanus: use of continuous peridural anesthesia. *Minerva. Minerva. Med.* 1975 Feb; 66 (15): 699-705.
 89. King WW, Cave DR. Use of esmolol to control autonomic instability of tetanus. *Am. J. Med.* 1991 Oct; 91 (4): 425-428.
 90. Domenighetti GM, Savary G, Stricker H. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rises in catecholamines responsive to labetalol. *Br. Med. J.* 1984 May; 288 (6429): 1483-1484.
 91. Wesley AG, Hariparsad D, Pather M, Rocke DA. Labetalol in tetanus. The treatment of sympathetic nervous system overactivity. *Anaesthesia.* 1983 Mar; 38 (3): 243-249.
 92. Hortnagl H, Brucke T, Hackl JM. The involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. *Klin. Wochenschr.* 1979 Apr; 57 (8): 383-389.
 93. Dianto, Mustadjab I. The influence of pyridoxin in the treatment of tetanus neonatorum. *Paediatr. Indones.* 1991 May-Jun; 31 (5-6): 165-169.
 94. Caglar MK. Pyridoxine in the treatment of tetanus neonatorum. *Paediatr. Indones.* 1989 Nov-Dec; 29 (11-12): 233-236.
 95. Godel JC. Trial of pyridoxine therapy of tetanus neonatorum. *J. Infect. Dis* 1982 Apr.; 145 (4): 547-549.
 96. Jahan K, Ahmad K, Ali MA. Effect of ascorbic acid in the treatment of tetanus. *Bangladesh Med. Res. Coun. Bull.* 1984 Jun; 10 (1): 24-28.

97. Aleksevich I. Use of acetylcholinesterase reactivators and central cholinolytics in the treatment of experimental tetanus poisoning. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1978; 86 (7): 40-42.
98. Udwadia FE, Lall A, Udwadia ZF, Sekhr M, Vora A. Tetanus and its complications: intensive care and management experience in 150 Indian patients. *Epidemiol. Infect.* 1987 Dec; 99 (3): 675-684.
99. Surh GM, Green AE Jr. Rectus abdominis sheath hematoma as a complication of tetanus. Diagnosis by computed tomography scanning. *Clin. Imaging.* 1989 Mar; 13 (1): 82-86.
100. Armitage P, Clifford R. Prognosis in tetanus: use of data from therapeutic trials. *J. Infect. Dis.* 1978 Jul; 138 (1): 1-8.
101. Trujillo MH, Castillo A, España J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest.* 1987 Jul; 92 (1): 63-65.
102. Flowers MW, Edmonson RL. Long-term recovery from tetanus: a study of 50 survivors. *Br. Med. J.* 1980 Feb; 280 (6210): 303-305.
103. Luisto M, Seppalainen AM. Electroneuromyographic sequelae of tetanus, a controlled study of 40 patients. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1989 Sep-Oct; 29 (6): 377-381.
104. Siwach SB, Siwach RC, Abrol L, Sangwan SS. Myositis ossificans in tetanus. A rare complication. *J. Assoc. Physicians. India.* 1990 Mar; 389 (3): 230-231.
105. Jame MF, Dunkley AS. Apparent traumatic perforation of the bowel in tetanus. A case report. *S. Afr. Med. J.* 1984 Apr; 65 (17): 700-701.
106. Potgieter PD. Inappropriate ADH secretion in tetanus. *Crit. Care. Med.* 1983 Jun; 11 (6):417-418.
107. Bahemuka M. Acute transverse myelopathy complicating tetanus. *Postgrad. Med. J.* 1981 Jul; 57 (669): 443-444.
108. Biglan AW, Ellis FD, Wade TA. Supranuclear oculomotor palsy and exotropia after tetanus. *Am. J. Ophthalmol.* 1978 Nov; 86 (5): 666-668.
109. Henderson A, Guy P, Knight RJ. Severe tetanus complicating an open femoral fracture successfully managed using intrathecal human tetanus immunoglobulin and external fixation. *J. R. Army. Med. Corps.* 1984 Oct; 130 (3): 185-187.
110. Yadav YR, Kala PC, Yadav S. Respiratory complication in tetanus. *Indian. J. Med. Sci.* 1989; 43 (12): 317-322.
111. Asa DK, Bertorini TE, Pinals RS. Myositis ossificans circumscripta: a complication of tetanus. *Am. J. Med. Sci.* 1986 Jul; 292 (1): 40-43.
112. Ishkawa K, Izumi K, Kitagawa T. Heterotopic ossification of the hip as a complication of tetanus. *Clin. Orthop.* 1982 Jun; 166: 249-255.
113. Cecchi CA. Cardiovascular complications of severe tetanus. *G. Ital. Cardiol.* 1979; 9 (12): 1459-1461.
114. Shahani M, Dastur FD, Dastoor DH, Mondkar VP, Bharucha EP, Nair KG, Shah JC. Neuropathy in tetanus. *Sci.* 1979 Oct; 43 (2): 173-182.
115. Iga K, Ori K. Rapidly progressive deteriorated left ventricular wall motion associated with tetanus: a case report. *Jpn. J. Med.* 1990 May-Jun; 29 (3): 305-308.
116. Riggs JE. Bronchoscopy induced fatal asystole in tetanus: the result of combined carotidbody chemoreceptor and vasovagal reflexes. *South. Med. J.* 190 Aug; 83 (8): 955-956.
117. Alfery DD, Rauscher LA. Tetanus: a review. *Crit. Care. Med.* 1979 Apr; 7 (4): 176-181.
118. Edmonson RS, Flowers MW. Intensive care in tetanus: management, complications, and mortality in 100 cases. *Br. Med. J.* 1979 May; 1 (6175): 1401-1404.