



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LA NEUROTOXINA  
TETÁNICA**

**T E S I S A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**LETICIA PÉREZ CRUZ**

**TUTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI**

**ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Nuestra recompensa se encuentra en el  
esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo  
total es una victoria completa.*

***Mahatma Gandhi***

*A nadie le faltan fuerzas, lo que a muchos  
les falta es voluntad.*

***Victor Hugo***

Primero que nada quiero agradecer a Dios por estar siempre conmigo, sin importar si soy perfecta o no.

A mis padres por concederme la vida, por darme la capacidad de superarme sin importar a lo que me enfrente y por su esfuerzo para ayudarme a conseguir mis metas; los quiero mucho.

A mis hermanos por su ayuda y comprensión, son parte importante en mi vida, gracias por apoyarme siempre que lo necesité, sin duda son mis mejores amigos.

A mis amigos y al mismo tiempo, le agradezco a la vida por haberlos conocido.

A mi segundo hogar la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme dejado cumplir uno de mis sueños.

A la Facultad de Odontología por darme los conocimientos y la madurez necesaria para enfrentar la vida.

A el Mtro. Octavio Godínez Neri quien dirigió este trabajo por su paciencia y valiosas aportaciones a mi formación.

A la C.D. Luz del Carmen González García por su ayuda y por su amabilidad al asesorar el presente trabajo, gracias por facilitarme los conocimientos que necesité, sin esperar nada a cambio más que mi esfuerzo.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>8</b>
1. Historia del tétanos	
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>10</b>
2. Estructura bacteriana	
2.1 Clasificación de las bacterias	
2.2 Bacterias anaerobias	
2.3 Fuentes de infección	
2.4 Factores de virulencia de bacterias anaerobias	
2.5 Fisiopatología e infección por anaerobio	
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>20</b>
3. Neurotoxicidad del sistema nervioso	
3.1 Genero <i>Clostridium</i>	
3.2 Morfología	
3.3 Metabolismo	
3.4 Factores de patogenicidad	
3.5 Especies clínicamente importantes	
3.6 Neurotransmisor	
3.7 Bioquímica de la neurotransmisión	
3.8 Anatomía y fisiología de la unión neuromuscular	
3.9 El receptor nicotínico de la acetilcolina	
3.10 Clases de bloqueo neuromuscular	

3.11 Como actúan los bloqueadores neuromusculares	
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>44</b>
4. Neurotoxinas clostridiales	
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>48</b>
5. Patogenicidad del <i>Clostridium Tetani</i> .	
5.1 Determinantes de patogenicidad del <i>Clostridium tetani</i> .	
5.2 Toxina tetánica (tetanoespasmina) , síntesis y estructura molecular	
5.3 Fragmento Carboxi- terminal de la cadena H de la tetanoespasmina	
5.4 La unión específica del fragmento Hc de la toxina tetánica al tejido nervioso	
5.5 Internalización de tetanoespasmina por endocitosis	
5.6 Translocación al citosol de la tetanoespasmina	
5.7 Transporte retroaxonal de la tetanoespasmina y del fragmento Hc toxina tetánica	
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>68</b>
6. Manifestaciones Clínicas del tétanos	
6.1 Formas Clínicas	
6.2 Diagnóstico	
6.3 Diagnóstico diferenciales	
6.4 Tratamiento	
6.5 Tratamiento Etiológico	
6.6 Tratamiento Fisiopatológico	
6.7 Tratamiento Sintomático	
6.8 Medidas complementarias	

- 6.9 Profilaxis
- 6.10 Vacuna antitetánica
- 6.11 Complicaciones
- 6.12 Pronóstico

**CONCLUSIONES..... 85**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 87**

# INTRODUCCIÓN

El tétanos o *lockjaw* hoy en día es una enfermedad poco frecuente, la mayoría de los casos que se presentan son de tipo neonatal, sin embargo, es importante conocer las causas por las cuales se sigue presentando.

Llamó mi atención este tema debido a la poca importancia que se le da durante la carrera de odontología al tema de la vacunación y sobre todo del tétanos siendo esta una enfermedad mortal, el cirujano dentista debe tener mucho cuidado ya que trabaja con instrumentos filosos y a veces en brigadas rurales en donde sería fácil contraer la enfermedad.

En el presente trabajo se explican características del género *Clostridium* enfocándonos en el *tetani*; explicando su estructura y la manera en la que actúa la neurotoxina tetánica (tetanoespasmina), se logrará conocer porque es tan tóxica y letal una vez que se generaliza.

Es de suma importancia que se entienda en primer lugar el mecanismo de unión neuromotora para entender como y en donde ataca la tetanoespasmina proteína por la cual se produce el tétanos, siendo éste el objetivo principal.

Como método de tratamiento en esta enfermedad siempre se preferirá la prevención, ya que una vez generalizada ésta enfermedad podrá terminar en la muerte del paciente.

Llamar la atención del profesional de la salud para que contribuya a una educación de la prevención, ya que esta enfermedad puede ser prevenida mediante vacunas.



# CAPÍTULO I

## 1. Historia del tétanos

Esta enfermedad fue descrita desde la antigüedad por Hipócrates y Celso, sin embargo, fue en 1884 cuando Arthur Nicolaier aisló la toxina con acción neurotóxica de bacterias anaeróbicas de la tierra.

En 1884 Arthur Nicolaier provocó una enfermedad semejante al tétanos en ratones, caballos y conejos inoculándoles suspensiones de yodo. Este autor sugirió la hipótesis de que la enfermedad era producida por gérmenes que se multiplicaban local mente y elaboraban un tóxico semejante a la estricnina. Kitasato en 1889 aisló el germen en cultivo puro después de haber calentado el pus a una temperatura de 80°C durante 45-60 minutos. Von Behring y Kitasato demostraron en 1890, que la toxina tetánica poseía una auténtica capacidad antigénica y era capaz de desencadenar la producción de antitoxina.

El tétanos fue provocado experimentalmente antes de que se aislara el germen en cultivo puro.

El tétanos se reconoce como una entidad clínica desde hace muchos siglos. La comprensión de su patogenia comenzó en 1884 cuando Carie y Rattone produjeron tétanos en conejos por medio de la inyección de una suspensión de una pústula de acné, el sitio de infección en un caso humano letal.

El aislamiento del microorganismo en cultivos puros fue llevado a cabo en 1889 por Kitasato, quien eliminó los contaminantes no productores de esporas por medio de calor y produjo enfermedad en animales por medio de

la inoculación del aislado.

La preparación de toxoide por parte de Behring y Kitasato en 1890 y la producción de antitoxina en diversos animales en los años siguientes prepararon el camino para el rápido progreso en la comprensión de la patogenia de enfermedades toxigénicas y el desarrollo de medidas de prevención y tratamiento. En 1893 comenzó a producirse antitoxina tetánica y en 1925 se inició la preparación del toxoide tetánico y con ello el control de la enfermedad.

# CAPÍTULO II

## 2. Estructura bacteriana

### A. Membrana plasmática

La membrana plasmática es la capa que separa el citoplasma de las partes externas.

Tiene una anchura de aproximadamente 8 nanómetros

-En eucariotas la membrana plasmática tiene como peculiaridad que tienen esteroides como pueden ser el colesterol.

Las características de los esteroides:

- Moléculas planas que confieren rigidez a la membrana.

- En las bacterias lo que tienen son lipanoides los cuales tienen una función y estructura similar a los esteroides. Son abundante en bacterias anaeróbicas (las que viven en ausencias de oxígeno).

- En las archeobacterias hay una diferencia en la membrana plasmática.

En los eucariotas y las bacterias la unión del glicerolfosfato con los ácidos grasos es un éster y en las archeobacterias es un enlace éter.

Otra diferencia es que en eucariotas y bacterias la parte hidrofóbica son ácidos grasos y las archeas son polímeros de una molécula de isopreno.

Otra diferencia pero secundaria es que en ocasiones en las archeobacterias

la membrana plasmática compuesta por una doble capa lipídica pasa a ser una monocapa lipídica porque la zona hidrofóbica se une con el glicerol-fosfato de cada molécula formando lo que antes llamamos monocapa lipídica. Las monocapas implican una estabilidad en condiciones adversas.

## B. Función de la membrana plasmática.

- Sirve de barrera entre el exterior e interior.

- Regula el paso de sustancias.

- Las sustancias pueden atravesar la membrana mediante:

- \* Transporte pasivo: sin ningún mecanismo simplemente pasan al lado donde haya menos concentración (agua, oxígeno, nitrógeno).

- \* Difusión facilitada: pasan los componentes solubles. (ácidos grasos, benceno).

- \* Proteínas transportadas: consumen energía, transportan componentes desde el interior al exterior.

- Transporte de translocación de grupo: a la vez que son transportadas son modificadas. (Transporte de glucosa, fructosa, manosa, puricas y pirimídicas).

- Transporte activo: transporte sin modificación.

- Proteínas de un solo compuesto.

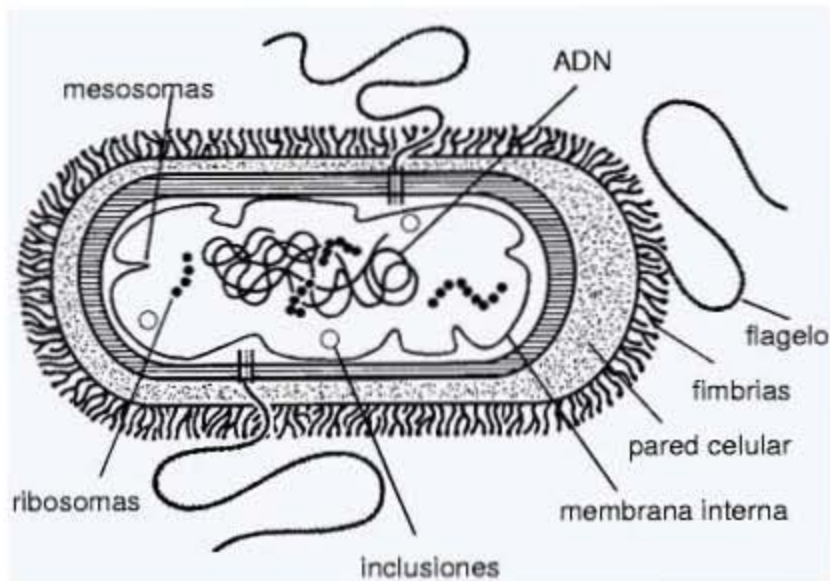
-Proteínas que para transportar necesitan de otra sustancia cotransportadoras:

- Sin porter: transporta en el mismo sentido.

- Antiporter: transporta en sentido contrario.

C. Capa de peptidoglicano.<sup>48</sup>

Estructura bacteriana <sup>84</sup>



- Bacterias.

• Capa rígida por el exterior de la membrana plasmática.

- Funciones:

- Sirve de protección a la lisis osmótica.

- Da forma a la célula.

- Gram +: constituye el 90% de la pared celular. Es una capa de péptidos y es muy gruesa.

- Gram-: constituye el 10% de la pared celular. Es muy fina.

Composición de la capa de peptidoglucanos.

Esta compuesto por aminoácidos y glúcidos. Están formados por muchas hebras constituidos por dos azúcares que son la N-acetil Glucosamina (G) unida al N-acetilmurámico (M) y están unidos por un enlace glucídico B.

Los aminoácidos siempre están unidos siempre al N-acetilmurámico (M) y la D- Ala y el puente se llama pentaglicina.

La Gram + asociadas con el peptidoglucanos que es el Ribital fosfato (tiene carga -) y estos son los que dan la carga negativa y esto es lo que hace que se puedan teñir fácilmente.<sup>42, 43, 44, 45, 46, 48</sup>

## 2.1 Clasificación de las bacterias

1. Teniendo en cuenta la tolerancia a la falte de oxigeno en el medio las bacterias anaerobias se clasifican en:

Anaerobias estrictas: Crecen en atmósferas con una tensión de oxígeno inferior a 0.5%.

Anaerobias aerotolerantes: Toleran el oxígeno hasta un 8% pero son incapaces de utilizarlo para su metabolismo.

La tolerancia al oxígeno de éstas bacterias está dada por la presencia de enzimas superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa que catalizan la conversión de radicales superóxido a peróxido de hidrógeno menos tóxico y a oxígeno molecular.

Anaerobios Facultativos: No necesitan oxígeno para su desarrollo normal, pero si está presente lo pueden utilizar metabólicamente, es decir que crecen bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas utilizando el oxígeno como aceptor final de electrones.

Microaerofilicas: Crecen en presencia de tensiones de oxígeno mínimas y lo metabolizan utilizándolo como aceptor final de electrones.

1. Necesitan atmósfera de CO<sub>2</sub>.

2. Teniendo en cuenta la morfología y Tinción de Gram:

Se clasifican en cocos, bacilos, Cocobacilos y fusobacterias. Gram + y Gram -.

3. La presencia o no de esporas los clasifica en esporulados y no esporulados.

## **2.2 Bacterias anaerobias**

Es importante recordar que tanto en las células eucarióticas (protozoarios, hongos y algas) como en las procarióticas (bacterias, y alga verde azules) se llevan a cabo reacciones químicas que incluyen biosíntesis y transformación de macromoléculas que constituyen gran parte de la masa celular a partir de compuestos más simples presentes en el entorno extracelular. Para estos procesos metabólicos se requiere un aporte de energía, la cual se encuentra en el compuesto altamente reactivo llamado adenosin-trifosfato, ATP.

El ATP es generado por dos mecanismos bioquímicos:

1. Fosforilación a nivel del sustrato. Uno de los mecanismos más sencillos generadores de ATP es la fermentación; en este proceso metabólico compuestos orgánicos sirven tanto de donadores de electrones (oxidándose) como de aceptores (reduciéndose). Los compuestos que realizan éstas dos funciones son usualmente metabolitos derivados de un único sustrato fermentable tal como un azúcar. Los carbohidratos son los principales sustratos de la fermentación. Entre las bacterias pueden ser fermentados también otros compuestos como ácidos orgánicos, aminoácidos, purinas y pirimidinas.

La fosforilación a nivel de sustrato es el único modo de síntesis de ATP a partir del proceso de fermentación. Pasteur, fue el primero en reconocer el papel fisiológico de la fermentación, la llamo “ la consecuencia de la vida sin aire”, muchos de los organismos que generan ATP por fermentación son anaerobios estrictos, otros son anaerobios facultativos, siendo capaces de desarrollarse tanto en presencia como en ausencia de aire, generalmente cambian el modo de generar ATP al quedar expuestos al aire, la presencia de oxígeno molecular induce un desplazamiento metabólico de la fermentación a la respiración. Las bacterias anaerobias aerotolerantes



presentan la excepción a la regla, la presencia de oxígeno no modifica su metabolismo generador de ATP. La fermentación continúa aún en presencia de aire.

2. Transporte de electrones: A través de la respiración; proceso metabólico generador de ATP en el que compuestos orgánicos e inorgánicos sirven como donadores de electrones (oxidándose) y como últimos aceptores actúan compuestos inorgánicos (reduciéndose).

Usualmente el último aceptor de electrones es el oxígeno molecular.<sup>48,78</sup>

### **2.3 Fuentes de infección**

Las bacterias anaerobias están ampliamente distribuidas en la naturaleza.

Podemos diferenciar dos clases de fuentes:

#### **\* FUENTES EXOGENAS:**

- El suelo.
- El agua: Lagos, sedimento de ríos, océanos, aguas tratadas .
- Alimentos.
- Tracto gastrointestinal de animales.
- Piel y mucosas

#### **\* FUENTES ENDOGENAS:**

Cuando se encuentran en el ser humano formando parte de la flora normal en piel y mucosas. En algunos lugares superan a los aerobios en una proporción de 1:1000. Las fuentes más importantes son:

- la cavidad bucal

- la nasofaringe
- los ojos
- el tracto gastrointestinal
- el tracto genitourinario

## **2.4 Factores de virulencia de bacterias anaerobias**

**LA CAPSULA:** Está compuesta de polisacáridos, que posee características heterogéneas según las diferentes especies a modo de glicocálix en unas especies, a manera de capa gruesa resistente a la acción lítica.

Inhibe la acción bactericida mediada por el complemento por lo cual los microorganismos resisten la opsonización y la fagocitosis.

Tiene propiedades de quimiotactismo lo que explica la capacidad del microorganismo de formar abscesos. Favorece la adherencia.

**PRODUCCION DE ENZIMAS:** Estas modifican el ambiente local favoreciendo la proliferación del microorganismo y la destrucción tisular. Ej: Heparinasa, colagenasa, hialuronidasa, fibrinolisisina, neuraminidasa, DNA-SA.

**CAPACIDAD DE ADHERENCIA.** Mecanismo por el cual se adhieren al epitelio del huésped por diferentes mecanismos e inician su proceso de patogenicidad.

**PRODUCCION DE ACIDO SUCCINICO:** Mecanismo que favorece la destrucción celular.

**FIMBRIAS:** Las fimbrias son estructuras que forman parte del soma bacteriano. En las especies que las poseen está relacionada con la

adherencia inespecífica de bacterias Gram - a la superficie de la mucosa.

Su composición es de naturaleza proteica. Su tamaño varía en cada especie. En *Bacteroides fragilis* se han demostrado fimbrias largas compuestas. Por fimbrilina. En *Porphyromona gingivalis* son mas cortas y finas.

**PROTEINAS DE LA PARED:** Son proteínas que realizan funciones de adherencia celular, que facilita el reconocimiento de las superficies y actúan como capa protectora. Se han observado purinas, proteínas S, proteína L (en *peptostreptococcus*) y poseen la propiedad de unirse inespecíficamente a las *Igs* facilitando la invasión de las mucosas.

**LIPOPOLISACARIDO:** El lipopolisacárido de bacterias anaerobias Gram- posee menos actividad endotóxica que el de las

Enterobacterias. El lipopolisacárido tiene relación con la inducción de fiebre, estimula a las células B policlonales e inducen la producción de citoquinas por los macrófagos.

**SINERGISMO:** Los microorganismos anaerobios pueden actuar como patógenos directos o sinérgicamente con la flora aerobia para dar lugar al proceso infeccioso. Las bacterias aerobias asociadas consumen oxígeno y producen gas contribuyendo a descender la óxido reducción; preparando el medio para el desarrollo de los anaerobios. Por otra parte las bacterias aerobias producen metabolitos como vitamina K requerida por algunos anaerobios.

**PRODUCCION DE BETALACTAMASAS:** Factor indirecto de patogenicidad,

que provocan la inactivación de betalactámicos. La asociación de comensales productores de betalactamasas en el área de infección permite que los patógenos sensibles a los betalactámicos queden cubiertos por estos antimicrobianos dificultando el buen éxito de la terapia.

## **2.5 Fisiopatología e infección por anaerobio.**

Las infecciones causadas por bacterias anaerobias son generalmente polimicrobianas (anaerobios, anaerobios facultativos, aerobios).

Las superficies intactas del cuerpo impiden que los anaerobios comensales penetren a los tejidos sanos en número significativo. Cuando esto ocurre las condiciones normales y el alto potencial de oxido- reducción inhiben la multiplicación.

Cuando la integridad de piel y mucosas se pierde, los tejidos se lesionan o hay necrosis que reduce el potencial de oxido reducción , los anaerobios encuentran las condiciones propicias para proliferar e iniciar un proceso infeccioso.

La infección se produce cuando los anaerobios y otras bacterias de la flora normal contaminan sitios del organismo normalmente estériles.

Excepto cuando se adquieren de fuentes exógenas como por ejemplo infecciones por *Clostridium tetani* y *botulinum* entre otros.

Las manifestaciones clínicas y los síndromes dependen del órgano afectado y de las condiciones particulares de cada paciente.

## CAPITULO III

### 3. Neurotoxicidad del Sistema Nervioso

Hace veinte años, se comenzó a descubrir que el sistema nervioso constituía el blanco primario de ciertas sustancias perniciosas, las que, en consecuencia, se denominaron neurotóxicas, pero si bien se habla de neurotoxicidad sólo cuando existe un efecto directo del agente sobre el sistema nervioso, la interacción entre el cerebro y el resto del cuerpo es lo suficientemente compleja como para impedir, a veces, que se pueda hacer la distinción entre un efecto neurotóxico y otro general tóxico.

A diferencia de los compuestos farmacéuticos y de las toxinas naturales, muchos productos tóxicos industriales no tienen por propósito primario alterar funciones biológicas, por lo que pueden ejercer su acción en múltiples sitios del organismo y, por lo tanto, resulta difícil identificar su modo de actuar.

Los compuestos neurotóxicos son capaces de afectar a los neurotransmisores, enzimas que provocan la síntesis o degradación de compuestos vitales, membranas, procesos neurosecretorios, canales iónicos, etc. Algunos dañan de manera específica ciertas regiones cerebrales ó determinadas células o funciones biológicas. En este marco, la neurotoxicidad se define como los efectos adversos producidos en la estructura o función del sistema nervioso central o periférico por la exposición a una sustancia.

Por ejemplo el *Clostridium tetani*, este organismo secreta la toxina tetánica, o tetanospasmina, una de las más tóxicas que se conocen en la naturaleza, la cual se difunde por el cuerpo y tiene predilección por el sistema nervioso; su acción es impedir que las neuronas se comuniquen

con los músculos al bloquear la salida del neurotransmisor acetilcolina. Debido a que principalmente afecta los nervios craneales y de la médula espinal, se contraen los músculos de la nuca, el tronco, el abdomen y los miembros, y el enfermo adopta una posición arqueada cuando está acostado al apoyarse sobre la nuca y los talones. Los músculos faciales se contraen y el paciente adquiere un gesto como si se estuviese riendo, al cual se le conoce como "risa sardónica". De hecho, el origen de este término se debe a una hierba venenosa originaria de la isla de Cerdeña, y se dice que quienes la comen mueren "riendo a regañadientes". Su veneno, al igual que en el tétanos, contrae los músculos faciales, de lo que deriva justamente esa expresión de "risa sardónica" para designar la risa falsa y, en este caso, fatal.<sup>66</sup>

### **3.1 Genero *Clostridium***

Las Bacterias del género *Clostridium* son bacilos Gram positivos esporulados. Su hábitat es el medio ambiente, el suelo y el tracto gastrointestinal del hombre y de los animales. Las esporas los hacen muy resistentes a los factores externos como el calor, la humedad, la desecación, los desinfectantes.

### **3.2 Morfología**

Pueden observarse como bacilos largos, estrechos, pleomórficos a veces de formas filamentosas de gran longitud. Forman esporas que pueden situarse en la región terminal, subterminal o central de acuerdo a la especie.

Algunos son móviles poseen flagelos peritricos, otros son capsulados como e *Clostridium perfringens*.

### **3.3 Metabolismo**

Carecen de citocromos necesarios para el transporte de electrones, de catalasas y peroxidasas.

La mayoría producen grandes cantidades de gas (Coxígeno e Hidrógeno) por fermentación butírica. Fermentan varios azúcares lo que permite la diferenciación de especies junto con reacciones bioquímicas como:

Licuefacción de la gelatina, reducción de nitratos, producción de indol a partir de triptófano.

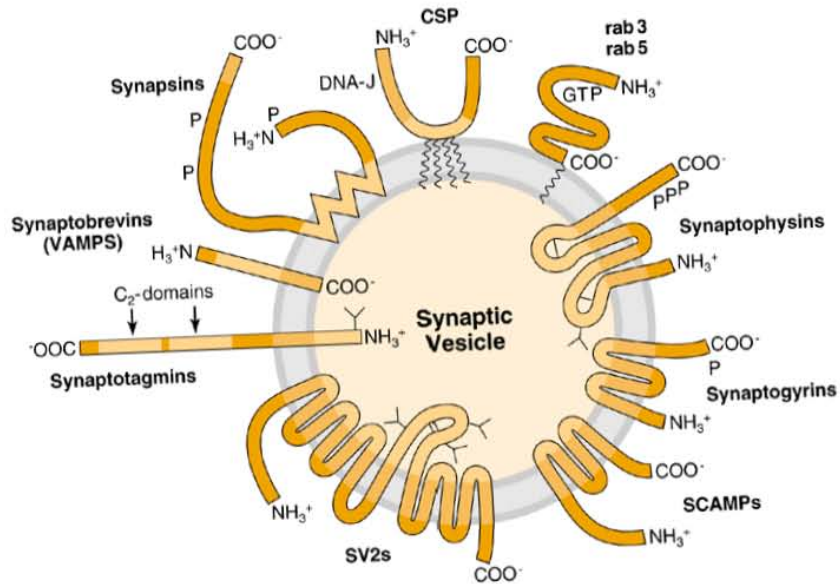
Existen especies proteolíticas y otras sacarolíticas.

### **3.4 Factores de patogenicidad**

ENZIMAS. Como colagenasa, proteinasas, hialuronidasas, desoxirribonucleasa, lecitinasa y neuraminidasa las cuales actúan a nivel local produciendo destrucción de tejidos, algunas de éstas actúan como toxinas en el huésped.

TOXINAS. Proteínas que elabora el microorganismo y llegan a ser potentes exotoxinas que actúan a nivel de órganos y sistemas ,como la toxina tetánica y la botulínica, cuya potencia se halla relacionada con su afinidad por el sistema nervioso central y sus acciones farmacológicas están relacionadas con el bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas.

## Características de una exotoxina <sup>87</sup>



Pueden diferenciarse varias clases según el tropismo del microorganismo:

Neurotoxinas, enterotoxinas, hemolisinas, histotoxinas.

LAS ESPORAS. Son altamente resistentes al calor y a los desinfectantes sobreviven durante largos periodos de tiempo expuestas al aire, germinan cuando encuentran las condiciones necesarias de oxido-reducción.

Poseen antígenos flagelares (H) termo lábiles y antígenos somáticos (O) lipopolisacáridos que son termo estables.<sup>18</sup>



### 3.5 Especies clínicamente importantes

- *Clostridium tetani*. Produce el tétanos
- *Clostridium botulinum* : Produce botulismo
- *Clostridium perfringens*. Produce intoxicación alimentaria, mionecrosis, celulitis anaeróbica, colitis necrotizante.
- *Clostridium difficile*. Produce colitis pseudomembranosa.<sup>41, 42, 43, 44, 45,</sup>

### 3.6 Neurotransmisor

Es una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de los receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos.

El neurotransmisor es capaz de estimular o inhibir rápida o lentamente (desde milésimas de segundo hasta horas o días), puede liberarse hacia la sangre (en lugar de hacia otra neurona, glándula o músculo) para actuar sobre varias células y a distancia del sitio de liberación (como una hormona), puede permitir, facilitar o antagonizar los efectos de otros neurotransmisores. O también puede activar otras sustancias del interior de la célula (los llamados segundos mensajeros, para producir efectos biológicos (p. ejem., activar enzimas como las fosforilasas o las cinasas).

Y además, una misma neurona puede tener efectos diferentes sobre las estructuras postsinápticas, dependiendo del tipo de receptor postsináptico presente (por ejemplo excitar en un sitio, inhibir en otro e inducir la secreción de una neurona en un tercero).

### **3.7 Bioquímica de la neurotransmisión**

La transmisión de los impulsos nerviosos tienen dos componentes diferentes:

(1) La transmisión de un potencial de acción dentro de una neurona, mediante la despolarización y la repolarización continua de la membrana, y

(2) La transmisión del impulso, a través de una unión sináptica, de una neurona a otra neurona o a una célula muscular o glandular.

### **3.8 Anatomía y fisiología de la unión neuromuscular**

La transmisión nerviosa tiene lugar en una estructura especializada del músculo esquelético llamada unión neuromuscular o placa motora terminal. El mecanismo de la transmisión neuromuscular consiste en la liberación de acetilcolina, y su unión a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica.

A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su cubierta de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega a una placa terminal sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser inervadas por una neurona a esto se le denomina unidad motora.

El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se invaginan en los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales que incrementan el área de la superficie en la que actúa el transmisor sináptico. El espacio entre la terminal

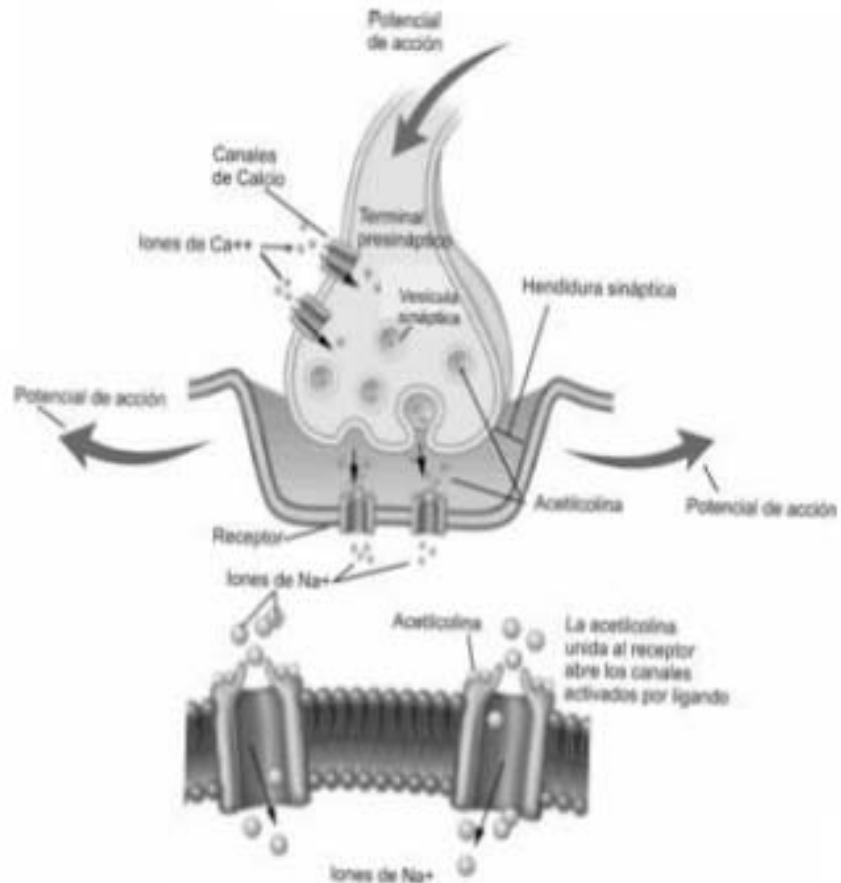
nerviosa y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, que tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm). Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la acetilcolina, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.

La acetilcolina se sintetiza en la mitocondria de la terminal nerviosa a partir de la *acetilcoenzima A* y la colina en una reacción catalizada por la enzima colina *O-acetiltransferasa* (colina acetilasa). La *acetilcoenzima A* es sintetizada en las mitocondrias y la colina es reciclada de la hendidura sináptica hacia la terminal nerviosa, tras la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, haciéndola disponible para la síntesis de nueva acetilcolina.

COLINA ACETILASA

ACETIL CoA + COLINA

ACETILCOLINA + COENZIMA



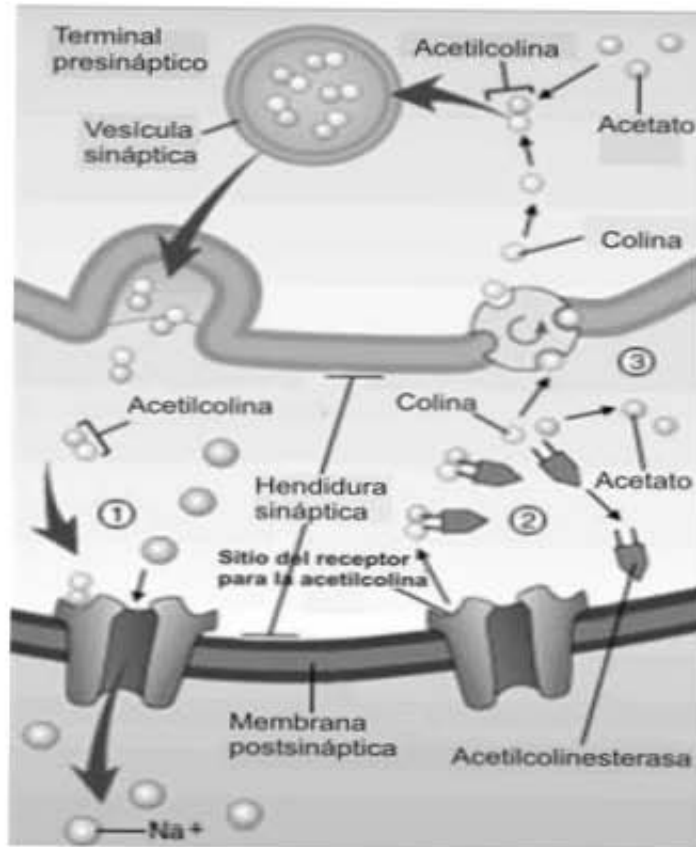
### **Función de la unión neuromuscular.<sup>86</sup>**

Las moléculas de acetilcolina junto con adenosín trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones de calcio, magnesio e hidrógeno, son almacenadas en vesículas de unos 40 nm de diámetro en el Aparato de Golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la médula espinal, que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular. Las vesículas están agrupadas en el axoplasma terminal en forma de bandas transversas llamadas zonas activas. En las terminaciones nerviosas de una sola placa terminal hay aproximadamente 1000 zonas activas donde existen cerca de 300,000 vesículas. Un quantum representa el contenido de acetilcolina de una vesícula presináptica, que almacena 5.000 a 10.000 moléculas.

Cuando el potencial de acción que viaja por el axón de una neurona motora llega a la terminal presináptica, se produce la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  –operados por voltaje– y de esta manera se eleva la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal nerviosa. El  $\text{Ca}^{2+}$  que entra a la terminal nerviosa se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del  $\text{Ca}^{2+}$ , esencial para el proceso de la regulación de la exocitosis de acetilcolina en la terminal nerviosa. La calmodulina interactúa con una de las proteínas íntimamente relacionadas con el proceso de exocitosis, la sinapsina, que en estado desfosforilado inmoviliza las vesículas al unirse con ellas. Las sinapsinas son un grupo de proteínas de la vesícula de acetilcolina, que las une al citoplasma y evita su movilización. La fosforilación de la sinapsina I por la proteína calmodulina-kinasa II (dependiente del calcio y la calmodulina) anula su afinidad por las vesículas sinápticas e induce el desplazamiento y fusión de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana de la terminal nerviosa produciéndose así la exocitosis de la acetilcolina hacia la hendidura sináptica.

El número de cuanta liberados se incrementa considerablemente con los impulsos nerviosos aferentes, varía directamente con la concentración extracelular de calcio e inversamente con la concentración extracelular de magnesio.

## Ciclo de la acetilcolina en la unión neuromuscular<sup>86</sup>



La liberación de acetilcolina ocurre espontáneamente cuando la célula nerviosa está en reposo, liberándose en forma aleatoria uno o más cuanta de acetilcolina a la hendidura sináptica; este fenómeno produce diminutas espigas de despolarización llamadas Potenciales Miniatura de la Placa Terminal, que tienen una duración de pocos milisegundos y una amplitud entre 0.5 y 1 milivoltio. Además de la liberación espontánea que ocurre en forma permanente, la acetilcolina se libera cuando un potencial de acción presináptico alcanza la terminal nerviosa y se liberan 100 a 200 cuanta de acetilcolina, que son los que originan los potenciales de placa terminal de 15 a 20 mV de amplitud, capaces de iniciar una onda de despolarización en la fibra muscular. El potencial de la placa terminal es generado por la suma eléctrica de muchos potenciales miniatura de placa terminal descargados sincrónicamente de las zonas activas.

Una vez que se libera, una molécula de acetilcolina se une a cada una de las dos subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica. La acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos receptores es activada por un ligando, en este caso, la acetilcolina. Un ligando es una señal química que ocupa un lugar específico en el receptor. La activación del receptor por la acetilcolina da origen a un cambio conformacional de éste, que da lugar a la rápida apertura del canal iónico por el que entra sodio y sale potasio. Al entrar el  $\text{Na}^+$  se despolariza la membrana de la célula muscular.

Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de sodio vecinos, que amplifican y propagan los potenciales de acción a toda la superficie de la fibra muscular y hacia los túbulos transversos donde existe una alta densidad de canales de calcio.

La liberación de grandes cantidades de calcio del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de calcio intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción.

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la acetilcolina debe ser removida rápidamente para que ocurra la repolarización. La hidrólisis de la acetilcolina es llevada a cabo en menos de un milisegundo por la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra en la terminal nerviosa unida a la membrana postsináptica. La enzima desdobla la acetilcolina en ión acetato y colina; esta última no actúa como transmisor del impulso nervioso. La rápida actividad de la enzima impide que la acetilcolina reaccione más de una vez con el receptor y evita la acumulación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. La disociación de la acetilcolina en

sus componentes ocasiona el cierre del canal. La acetilcolinesterasa está presente en todos los sitios donde la acetilcolina funciona como neurotransmisor.<sup>8,37</sup>

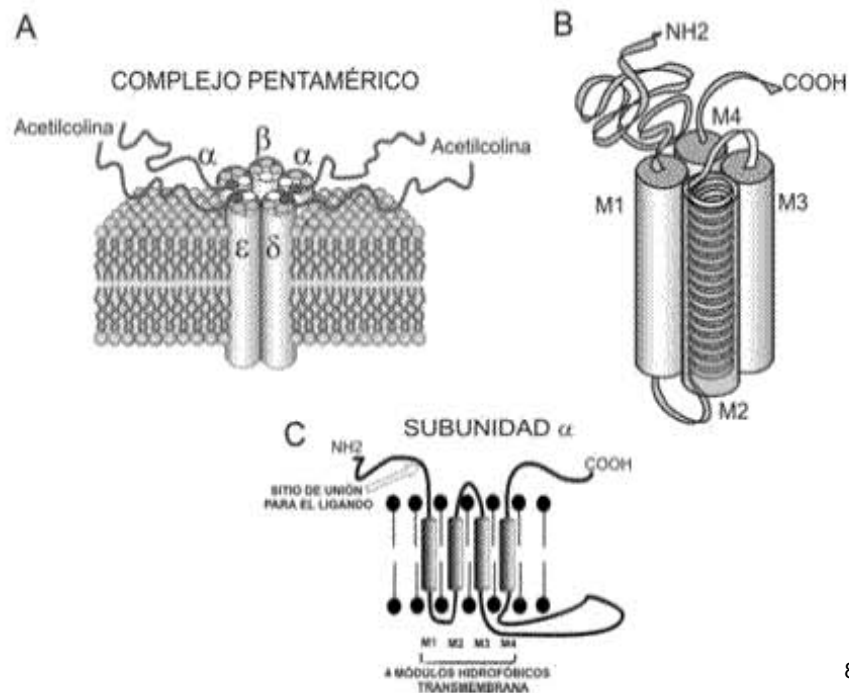
Entre los compuestos que pueden inhibir la síntesis y liberación de la acetilcolina están el hemicolinio, que inhibe la síntesis de acetilcolina, la toxina tetánica que inhibe la liberación del neurotransmisor porque bloquea la fusión entre las vesículas del terminal sináptico y la membrana periférica, los antagonistas del calcio que bloquean los canales de calcio a nivel presináptico necesarios para el movimiento de contracción, los aminoglicósidos que bloquean la liberación de acetilcolina por algún mecanismo de interacción con el proceso de exocitosis o por antagonismo del calcio.<sup>7,8</sup>

### **3.9 El receptor nicotínico de la acetilcolina**

Se han identificado receptores de acetilcolina en músculo esquelético, el sistema nervioso central y periférico, y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Se conocen al menos tres tipos de receptores en la unión neuromuscular: los receptores presinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores postsinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extrasinápticos.



## RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA



86

Se acepta que los receptores preunionales son de tipo muscarínico para el músculo liso y nicotínico para el músculo esquelético. La densidad de los receptores es aproximadamente de 50 millones por cada placa motora.

Receptores extrasinápticos: Estos sufren una involución progresiva luego del nacimiento; desaparecen aproximadamente a los 20 meses, siempre que no haya lesiones nerviosas, falta de movimiento o miopatías que determinen su permanencia por más tiempo. Los receptores extrasinápticos aun cuando no están usualmente presentes en el músculo de adultos normales, son importantes en la medida en que aparecen en los músculos que reciben una estimulación nerviosa menor que la normal. Estos receptores inmaduros están presentes también en infantes, neonatos y pacientes con déficit neuronal, son mucho más sensibles que los intrasinápticos a los agentes despolarizantes pero menos sensibles a los agentes no despolarizantes.

Receptores presinápticos: Hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana presináptica con morfología diferente a los receptores postsinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizándolo y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la acetilcolina aumenta su propia síntesis y movilización. El bloqueo de estos receptores por agentes no despolarizantes es la causa del debilitamiento de la respuesta al estímulo tetánico. Se ha concluido que los receptores presinápticos están implicados en el debilitamiento posttetánico porque la *bungarotoxina*, un bloqueante postsináptico puro, no lo produce. La liberación de acetilcolina normalmente disminuye durante la estimulación de alta frecuencia porque los depósitos disminuyen más rápido de lo que pueden reponerse. Sin embargo, esto no tiene consecuencias debido al margen de seguridad.

Fisiológicamente, el requerimiento de acetilcolina para la estimulación repetida sugiere que hay un gran exceso de neurotransmisor almacenado en la terminal nerviosa, suficiente quizá para  $10^4$  estímulos. En otras palabras, la cantidad de acetilcolina liberada durante el estímulo de alta frecuencia es más que suficiente para despolarizar la placa motora. Durante el bloqueo parcial esta reducción de la cantidad de neurotransmisor produce debilitamiento, o sea una progresiva reducción de la respuesta muscular con cada estímulo.

Receptores postsinápticos: El receptor es un pentámero compuesto por 5 subunidades proteicas dispuestas en forma circular que forman un canal iónico en el centro; cada subunidad contiene 4 dominios denominados M1, M2, M3 y M4. El receptor fetal y el extraembrionario contiene 5 subunidades: dos *a*, una *b*, una *g* y una *d*, mientras que el receptor desarrollado o adulto está formado por dos subunidades *a*, una *b*, una *g* y una *e*.

Sólo las subunidades  $\alpha$  contienen la secuencia que reconoce la acetilcolina, aunque los mismos sitios pueden ser ocupados también por antagonistas reversibles como la *d*'*Tubocurarina*, e irreversibles como la *a* *bungarotoxina*. Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante, y vistas en conjunto tienen una estructura en forma de embudo. Cada uno de los dominios tiene forma helicoidal en algunos segmentos, unidos entre sí por cadenas proteicas en forma de asa. Los dominios M2 de cada una de las 5 subunidades se disponen de tal forma que se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico.

El receptor nicotínico de la acetilcolina existe en 3 estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado; en el estado abierto conduce iones y cuando está cerrado o desensibilizado no los conduce. Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores, estando en estado de reposo, se unen a dos moléculas de acetilcolina y se isomerizan al estado abierto; si continua la unión con la acetilcolina u otro ligando agonista, se desensibilizan y el canal permanece cerrado. El papel de la desensibilización en la transmisión colinérgica en condiciones fisiológicas es incierto, pero es evidente bajo algunas condiciones patológicas y en la neurotransmisión con otros neurotransmisores.

Cada receptor tiene dos sitios de unión para el ligando, que están ubicados en la conexión de las subunidades  $\alpha$ -e y  $\alpha$ -d. La forma del canal es más amplia en el vestíbulo extracelular y se estrecha hasta tomar dimensiones iónicas en su base. Los residuos proteicos esenciales para la selectividad iónica se encuentran en las capas más cercanas al extremo que está en contacto con el citoplasma del segmento M2.

La unión de las dos moléculas de acetilcolina con los dos sitios del receptor de las dos subunidades a ocasiona un cambio en la conformación geométrica del receptor, que es responsable tanto de la selectividad por determinados iones como de la apertura de la compuerta del canal después de la unión con el ligando

Aunque el canal está cerrado en los estados de reposo y de desensibilización, la evidencia indica que la estructura en ambos estados es diferente, siendo más amplia la compuerta en el estado desensibilizado que en el de reposo. La ausencia de acetilcolina en los sitios de unión hace que las cinco subunidades se acoden para cerrar el canal en la cara interna de la membrana, y la presencia de este ligando hace que las subunidades se rectifiquen para abrir paso a los iones de sodio y potasio.

### **3.10 Clases de bloqueo neuromuscular**

El conocimiento de la fisiología de la placa motora y los receptores nicotínicos son la base para la comprensión de los diferentes tipos de bloqueo neuromuscular. Estos son:

- (1) Bloqueo no competitivo, despolarizante o de Fase I
- (2) Bloqueo competitivo o no despolarizante
- (3) Bloqueo dual, de Fase II o de desensibilización

## BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I

El bloqueo despolarizante ocurre cuando dos moléculas de succinilcolina, o bien una de succinilcolina y otra de acetilcolina, se unen a las dos subunidades  $\alpha$  del receptor. De esta manera la succinilcolina imita la acción de la acetilcolina ocasionando la despolarización de la membrana postsináptica. Inicialmente, la despolarización genera un potencial de acción que ocasiona contracciones musculares asincrónicas que clínicamente se observan como fasciculaciones. Puesto que la succinilcolina no es destruida por la acetilcolinesterasa y su hidrólisis es más lenta que la de la acetilcolina, el estado de despolarización persiste hasta cuando el agente sea eliminado de la unión neuromuscular.

La interrupción de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular ocurre porque la membrana despolarizada no responde a la acetilcolina que se sigue liberando. La repolarización de la célula muscular no es posible hasta que la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) hidrolise la molécula de succinilcolina, por tanto, el bloqueo despolarizante ocasiona la apertura sostenida del canal del receptor. Se necesita que las moléculas de succinilcolina ocupen sólo el 20% de los receptores de acetilcolina para que se establezca un bloqueo neuromuscular del 95%. El canal abierto en forma sostenida y la despolarización de la membrana postsináptica permiten el paso de  $K^+$  hacia el exterior, ocasionando un aumento de la concentración del  $K^+$  sérico de aproximadamente 0.5 mEq/L.

El bloqueo despolarizante se potencia al administrar anticolinesterásicos puesto que éstos inhiben tanto la acetilcolinesterasa como la pseudocolinesterasa, impidiendo así el metabolismo de la succinilcolina. Cuando se administra un relajante muscular no despolarizante después de la succinilcolina, el resultado es el antagonismo del bloqueo neuromuscular despolarizante, aunque esta acción no es lo

suficientemente efectiva para producir movimiento muscular, pero sí se observa con el estimulador de nervio periférico.

## BLOQUEO DUAL, DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACION

Se manifiesta como la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista, tal como la acetilcolina o la succinilcolina, los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal. Si la desensibilización tiene lugar por la administración de succinilcolina a dosis altas –ya sea por bolos repetidos o por infusión–, tiene lugar el bloqueo de fase II, que se caracteriza por la prolongación de bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, y porque las respuestas musculares al estímulo eléctrico son similares a las del bloqueo no despolarizante. Lo mismo que éste, puede ser revertido con anticolinesterásicos, pero los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmática son impredecibles y pueden llevar a intensificación del bloqueo. El bloqueo de fase II puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios. El mecanismo de transición de

Fase I a Fase II está aún en estudio. Este tipo de bloqueo también se observa cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

## BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPOLARIZANTE

Este tipo de bloqueo resulta de la administración de un relajante muscular no despolarizante. El relajante muscular tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina al unirse a una de las subunidades  $\alpha$  de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica, pero no activa los receptores. La despolarización es inhibida y el canal iónico permanece cerrado.

### **3.11 Como actúan los bloqueadores neuromusculares.**

Lo que conocemos como la transmisión neuromuscular ó sea el paso de una señal desde el nervio hacia el músculo a través de la hendidura sináptica es un fenómeno crucial en el cual dos estructuras juegan el papel más importante: la terminal del nervio motor (región pre-sináptica) y la membrana muscular de la placa motora (región postsináptica). De acuerdo a una especie de esquema clásico, según el cual la liberación de un neurotransmisor que ejerce su acción sobre la membrana muscular y que algunas sustancias (bloqueadores) lo antagonizaban, hizo pensar que todos ellos actuaban competitivamente sobre ese mismo lugar. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que esta es una visión muy simplista y considerado incorrecta o que de cualquier modo sólo representa una parte de los acontecimientos. A continuación trataremos sobre los eventos que recaen primordialmente en la primera región involucrada.

La terminal nerviosa, cuyo diámetro oscila entre media y una micra, es la subdivisión más fina del nervio motor que muy poco antes ha perdido su vaina de mielina, con lo cual se incrementa la susceptibilidad a una serie de agentes activos.

Su morfología cambia de una especie a otra pero sus mecanismos funcionales mantienen un grado de similitud muy elevado. A grandes rasgos se supone que un potencial de acción (eléctrico) se desplaza por el nervio y así llega a la terminal, la imposibilidad de que este tipo de señal pueda pasar a la membrana frente a ella, hace indispensable su transformación previa en un mediador químico que a su vez sea capaz de reproducir en la estructura opuesta una señal similar amplificada y que en resumen transforma el potencial de acción nervioso en un potencial de acción muscular. La despolarización que se halla

representada por el Potencial de acción consiste en la rápida apertura de canales de sodio (sensibles a la tetrodotoxina), seguida más tarde por los de potasio (sensibles a la aminopiridina) para terminar por conformar la repolarización de la membrana.

Pero a nivel de las terminales, otros mecanismos dependientes de voltaje abren los canales de calcio, elemento básico para la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana así como para su ulterior salida.

Esta liberación ocurre en paquetes o cuanta y toma la forma de la exocitosis del contenido de aquellas. Si aceptamos esta descripción deben existir en la terminal un sistema que “bombea” a la acetilcolina hacia el interior de las vesículas en contra de un gradiente de concentración, pero además es indispensable la presencia de un mecanismo que “conecte” la entrada de calcio con la fusión de la vesícula a la membrana y la formación de algún tipo de “poro” a través del cual liberar su contenido.

Sobre estos dos últimos aspectos, se sabe que, primero se produce un paso de protones a la vesícula por un mecanismo activo que requiere la hidrólisis de ATP y luego como una segunda etapa, tiene lugar el intercambio de protones por acetilcolina citoplásmica, también mediado a través de una proteína transportadora, que a su vez se ha llegado a conocer farmacológicamente por ser inhibida de manera específica por el vesamicol. Los elementos empleados en la síntesis y almacenamiento de la acetilcolina, tales como enzimas, proteínas transportadoras y membranas vesiculares se elaboran en la célula y luego transportan a la terminal a lo largo del axón. Otras moléculas más simples como la colina y el acetato se obtienen del medio, bien por un sistema transportador ó como *acetil-coenzima A* un derivado final de los piruvatos, a su vez provenientes del metabolismo de los glúcidos. Vale la pena mencionar



en este momento, como un hecho comprobado la existencia de algunas sustancias activas que interfieren con la captación de la colina y otras que lo hacen con la incorporación de la acetilcolina a las vesículas.

Continuando y presentes ambos sustratos, la próxima reacción tiene lugar gracias a la presencia de la colina-acetiltransferasa, sintetizándose la acetilcolina. Formado y almacenado el mediador como acabamos de ver, el siguiente proceso básico es la movilización, gracias al cual las reservas de vesículas se trasladan a un compartimento más avanzado, listas para ser liberadas. Ahora, ya constituidas las vesículas en el interior de las terminales, es indispensable que se hagan disponibles, por lo tanto debe tener lugar un nuevo proceso que en definitiva substituye el mediador liberado por nuevas cantidades formadas y que se conoce como movilización, la cual se incrementa por efecto de algunas sustancias agonistas (decaemetonio, por ejemplo).

Para que todos estos procesos tengan lugar debemos reconocer la propuesta sobre la existencia de unos receptores nicotínicos pre sinápticos de la acetilcolina, que conforman un sistema de retroalimentación positivo, gracias al cual el mediador puede aumentar su propia liberación. Todo lo precedente ayuda a explicar porque las estimulaciones de alta frecuencia, que se transforman en una respuesta

sostenida del efector (tétano), acaba por desvanecerse en presencia de algún antagonista de esos mismos receptores como es el caso de la d´Tubocurarina. Debe quedar claro que necesariamente, la estimulación repetitiva no se acompaña de una caída ostensible de la fuerza muscular, todo lo contrario y esto se explica por el considerable margen de seguridad que caracteriza a la transmisión, es por lo tanto que con la ayuda del curare al sobrepasar ese margen, cuando el desvanecimiento puede evidenciarse ó dicho de otra manera: lo "desenmascara".

Se podría aducir que un solo mecanismo, el bloqueo de los colinorreceptores postsinápticos, fuera responsable, tanto de la reducción de la fuerza muscular (disminución en la altura de la contracción muscular) y del desvanecimiento de la respuesta repetitiva (tren de cuatro: T-4, por ejemplo), pero si este fuera el caso, la depresión de la sacudida debería estar siempre asociada al mismo grado de desvanecimiento y eso no es el caso, el es más pronunciado durante la recuperación de una primera dosis de pancuronio que la primera respuesta y algo similar se observa después de una administración de vecuronio. Por lo tanto debemos entender que la disminución de la fuerza muscular así como el voltaje de los potenciales de placa motora por una parte y el desvanecimiento de la respuesta a la estimulación repetitiva son el resultado de una interacción de los antagonistas con dos sitios (receptores) diferentes, y que ya vimos se establece con velocidades diferentes, como en los mencionados casos del pancuronio y vecuronio.

Se acepta entonces que la *d'Tubocurarina* por sí misma no altera el desplazamiento de la acetilcolina, en su lugar parece evitar que aumente su propia movilización. Así es que, de una manera general puede decirse que la depresión de la contracción muscular se explica fácilmente por el mecanismo clásico del bloqueo los receptores post sinápticos, mientras que el origen del desvanecimiento debe buscarse en una alteración de la movilización de la acetilcolina desde los depósitos hasta su disponibilidad, impidiendo así el reemplazo del mediador ya liberado.

Para ilustrar parcialmente estos fenómenos, podemos citar el caso de los agonistas como el decametonio y la acetilcolina que aumentan la movilización del mediador en forma independiente al bloqueo producido. Como esta acción es inhibida por el curare, se conforma claramente un efecto pre sináptico.

Entonces para explicar sus acciones se hace imprescindible también la presencia de cierto tipo de receptores específicos.

Las drogas que producen desvanecimiento tienen en común ser antagonistas de la acetilcolina, y esto señala prácticamente a los receptores pre sinápticos como el sitio donde deben actuar. En efecto las investigaciones ya han podido determinar que existen diferencias entre la configuración de ambos tipos de receptores, pre- y post sinápticos, siendo aquellos una especie de isoreceptores, con lo cual se explican las diferencias en selectividad y velocidad de asociación con los fármacos específicos.

Pero existen comprobadamente otras sustancias activas en las terminales, es el caso de las Sinapsinas, cuya defosforilación ancla las vesículas sinápticas a la estructura nerviosa reduciendo la cantidad de neurotransmisor disponible para liberar, por el contrario la fosforilación las libera de esta cadena y facilita su desplazamiento y ulterior adosamiento a la membrana terminal. Además de esta fluida explicación se han aportado evidencias que complican los hechos, como sería el caso de considerar por igual a las vesículas y las cuántas del transmisor, cuando se ha llegado a determinar la existencia de una acetilcolina no cuántica, constituida por derrames de la misma que no están influenciados por la despolarización de la terminal. Hay aún más, se ha descrito una acetilcolina cuántica pero cuya síntesis no es neuronal.

La liberación de las vesículas tiene lugar en sitios específicos de las terminales, que se les conocen como las zonas activas. Parecen formadas por partículas dispuestas en filas, y que pueden representar, de acuerdo a evidencias de microscopía electrónica las vesículas adosadas a la membrana. Ya anticipamos que la entrada de calcio es indispensable para que, como parte de un mecanismo cooperativo con una proteína: sinaptotagmina se inicie la exocitosis vesicular.

Otra posibilidad que también prevé la participación del calcio y de otra proteína: sinaptobrevina, sería la formación de un "poro de fusión" temporal, punto de acción de la *toxina tetánica*, caracterizada por la inhibición de la liberación de acetilcolina por las terminales nerviosas.

Una vez que el neurotransmisor se ha liberado, todo parece indicar que se produce un reciclaje de las vesículas, posiblemente por invaginación en sitios alejados de las zonas activas, lo cual puede deducirse por la "hinchazón" que se observa en las terminales después de liberaciones masivas de acetilcolina, como la ocurrida a consecuencia de algunos venenos (araña viuda).

De acuerdo a la hipótesis cuántica, la proporción en que se liberan las vesículas tiene lugar tomando en cuenta su probabilidad y por lo tanto debe existir un mecanismo eficiente que mantenga la cantidad necesaria o disponibilidad adecuada, que al liberarse haga posible la transmisión durante las frecuencias normales de la contracción muscular (unos 60 ciclos por segundo), y más aún en aquellas condiciones especiales que se presentan durante las estimulaciones más elevadas.

En términos muy generales podemos resumir que aquellos agentes farmacológicos que alteran la transmisión neuromuscular actuando a nivel de las terminales nerviosas, puede hacerlo a través de varios mecanismos:

- (a) actuando sobre la propagación o voltaje del potencial de acción nervioso,
- (b) sobre las dimensiones de los depósitos de acetilcolina,
- (c) sobre los mecanismos de movilización, y
- (d) sobre la probabilidad de la liberación cuántica.<sup>34,40,86,87</sup>

## CAPÍTULO IV

### 4. Neurotoxinas clostridiales

Las neurotoxinas clostridiales son oleoproteínas sintetizadas por diferentes especies de bacterias del género *Clostridium*. El género *Clostridium* lo conforman bacilos Gram-positivos anaerobios estrictos y formadores de esporas, ampliamente distribuidos en la naturaleza. La toxina tetánica es sintetizada por algunas cepas de *Clostridium tetani* y algunas cepas de *Clostridium Botulinum* producen las diferentes neurotoxinas botulínicas serológicamente distintas denominadas de la A a la G. Otras especies tales como *Clostridium botiricum* y *Clostridium baratii* también participan en la síntesis de toxina botulínica/E y *Clostridium argentinense* en la síntesis de toxina botulínica/F. Todas las toxinas clostridiales comparten el mismo origen, estructuras moleculares similares y mecanismos de acción a nivel molecular semejantes. A pesar de las coincidencias de estructura y secuencia, las enfermedades producidas por estas neurotoxinas, presentan diferencias importantes.

La estructura tridimensional, común en las neurotoxinas clostridiales muestra tres dominios funcionales de aproximadamente 50 kDa cada uno: los dominios de unión, de translocación y de catálisis. Estos dominios participan en el proceso de toxicidad a tres niveles.

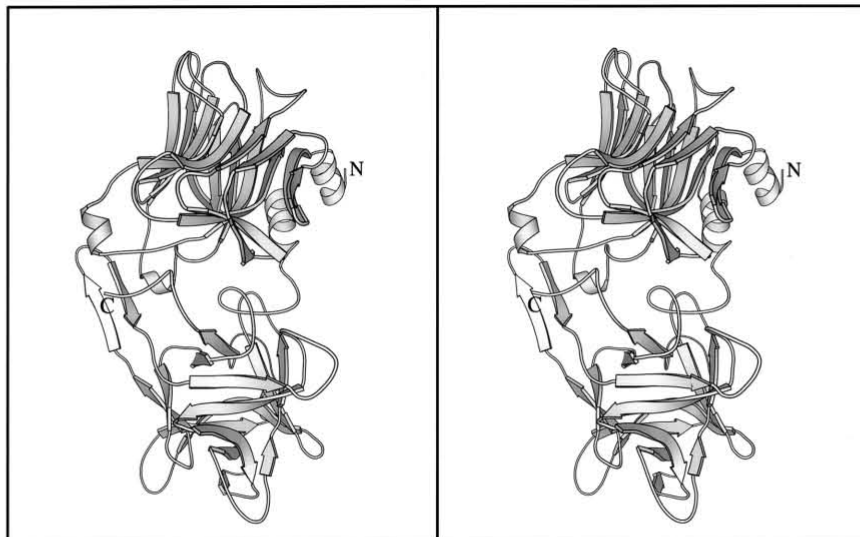
En el primer nivel, el dominio de unión media la interacción entre la neurotoxina y la membrana presináptica del terminal nervioso; esta interacción parece tener lugar entre gangliósidos y de aceptores de características glicoproteicas; después de la unión las neurotoxinas son internalizadas por endocitosis. El segundo paso está favorecido por la actividad de la bomba de protones ATPasa- tipo V que acidifica los endosomas. El pH ácido del lumen vesicular parece cambiar la

estructural en el dominio de tras locación, permitiendo que se forme un poro en la membrana vesicular. Este poro permite la translocación del dominio catalítico a través de la membrana, accediendo la neurotoxina al compartimiento citosólico.

El tercer paso implica la hidrólisis específica de uno o varios enlaces peptídico de una o varias proteínas implicadas en la fusión sináptica de la membrana vesicular con la membrana plasmática, impidiendo los procesos de secreción vesicular.<sup>19,36</sup>

Hasta ahora como acción toxica más relevante de las neurotoxinas clostridiales se ha descrito la liberación vesicular en la células nerviosas, debido a la capacidad hidrolítica de éstas.

Las neurotoxinas clostridiales producen otras acciones a nivel molecular como son el bloqueo de la captación de algunos neurotransmisores o bien de alguno de sus precursores.



**Estructura tridimensional de la neurotoxina tetánica (TeTx tetanoespasmina) (73)**

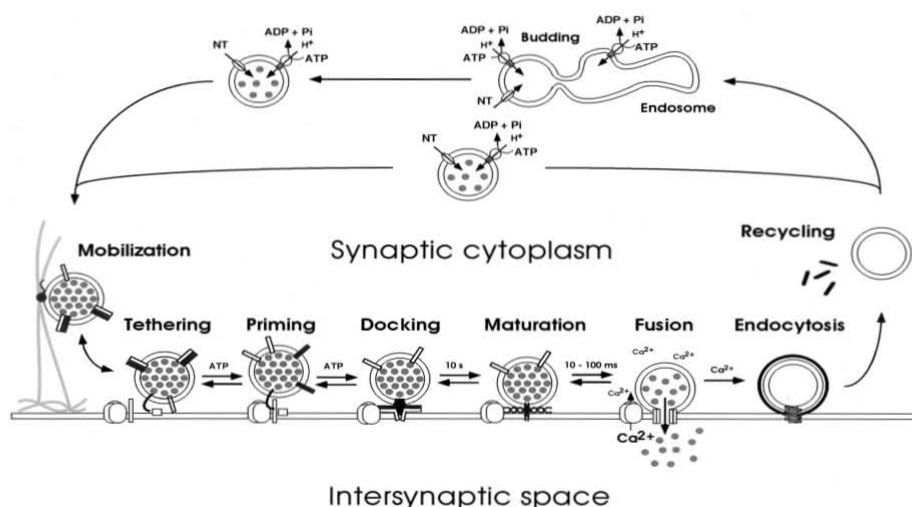
Existen evidencias de que la toxina tetánica actúa de manera especial en el sistema serotoninérgico. Así se ha observado que inyecciones intraventriculares o intraperitoneales de toxina tetánica, en ratas o en ratones producen una marcada elevación de los niveles de serotonina, tanto en cerebro como en médula espinal, no observándose estos cambios significativos en otras aminas biógenas.

La causa de aumento de serotonina parece deberse a un aumento en la actividad enzimática de la triptófano hidroxilasa producida tras la intoxicación tetánica. No se ha observado un efecto directo, a nivel enzimático, de las neurotoxinas clostridiales sobre la síntesis de neurotransmisores. Por otro lado, la toxina tetánica inhibe selectivamente el transporte (captación) dependiente de sodio y la serotonina.

Avances recientes en Biología molecular específicos en el conocimiento de la neurotransmisión permitieron saber que las neurotoxinas clostridiales actúan como metaloproteasas en el interior de las terminaciones nerviosas.

En la actualidad se conocen proteínas dianas de cada una de las neurotoxinas clostridiales, siendo todos los sustratos, proteínas sinápticas, que forman parte del complejo de liberación vesicular.

**La exocitosis - endocitosis ciclo de las vesículas sinápticas y las terminaciones nerviosas. (73)**



Los sustratos descritos para las toxinas clostridiales forman parte del núcleo central del complejo SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor): La sinaptobrevina (o VAMP, Vesicular associated membrana protein) diana molecular de las neurotoxinas toxina tetánica, toxina botulínica/B, /F y /G que se encuentran ancladas en las membranas vesiculares de la terminación nerviosa. La SNAP-25 (synaptosomal associated protein of 25 kDa) diana de las neurotoxinas toxina botulínica/A, /C1 y /E, y por último, la syntaxina, diana de la toxina botulínica/C1. Estas últimas se encuentran asociadas a la membrana plasmática. Las tres proteínas sustrato forman el complejo SNARE que con la colaboración con otras proteínas, actuarán en las diferentes etapas previas a la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.



## CAPÍTULO V

### 5. Patogenicidad del *Clostridium Tetani*.

*Clostridium tetani* posee poca capacidad invasiva (por lo que rara vez aparece celulitis) y la infección suele permanecer localizada en el tejido desvitalizado, ya sea en alguna herida, quemadura, lesión, cordón umbilical, suturas quirúrgicas, etc., en donde se depositaron las esporas.

La transformación de estas últimas en bacilos y la producción de la toxina, se favorece por la existencia de tejido necrosado sales de calcio e infecciones piógenas acompañantes, lo que conlleva a un bajo potencial de óxido reducción.

La toxina ingresa primariamente al sistema nervioso por vía de las terminales presinápticas de las neuronas motoras bajas, en donde puede provocar falla local de la transmisión neuromuscular, hidrolizando a la sinaptobrevina, proteína implicada en la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana postsináptica, para la liberación de los neurotransmisores.

Posteriormente se transporta retroaxonalmente ( en dirección opuesta a los impulsos nerviosos ), llega a los cuerpos celulares de las neuronas de la médula espinal y cerebrales, luego se difunde hacia las terminales de las células inhibitorias, en donde impide la liberación de neurotransmisores inhibidores tales como el ácido  $\gamma$ - aminobutírico (GABA) y la glicina.<sup>22</sup>

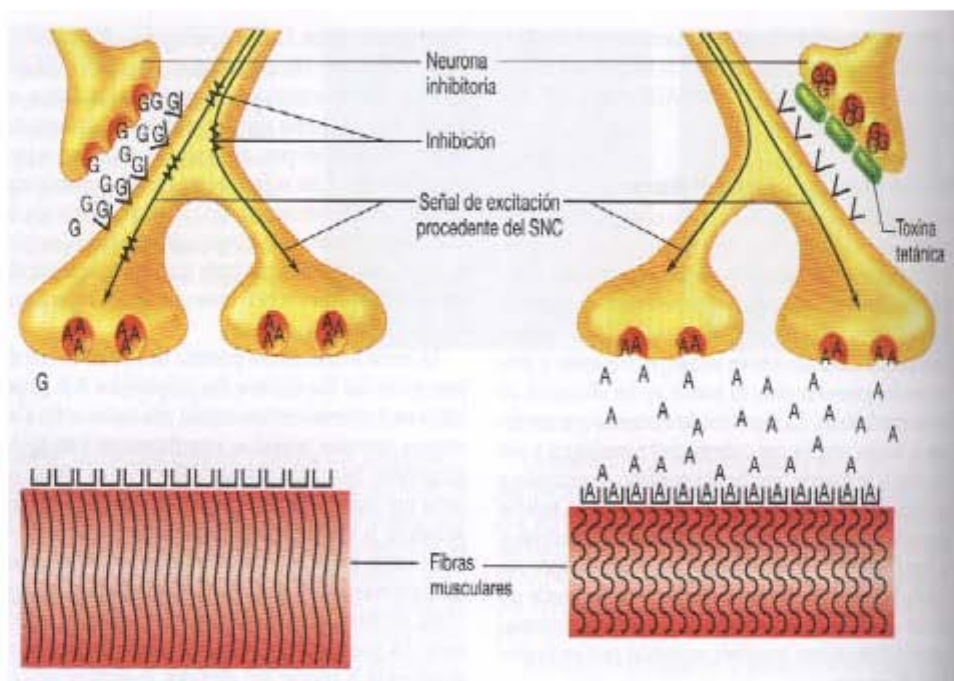
La toxina ejerce su acción sobre varios sitios:

1) El Sistema Nervioso Central. Además de actuar en las sinapsis de las neuronas inhibitorias, interfiere con la síntesis proteica en el cerebro y disminuye el umbral de reflejos, en el cual las neuronas inferiores están involucradas, induciendo la susceptibilidad de los espasmos reflejos y convulsivos; además, en la medula espinal altera la actividad de los reflejos polisinápticos, que generan contracciones de tipo tónico en los grupos musculares, e inhiben los músculos antagonistas.

2) Las Placas Neuromusculares Terminales. La toxina bloquea la liberación de acetilcolina, tanto en el músculo esquelético como en los músculos con nervios parasimpáticos- colinérgicos.

3) El Sistema Nervioso Autónomo. Éste es el afectado manifestándose hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis (transpiración abundante), aumento de catecolamina en la orina, vasoconstricción periódica y arritmias cardiacas.

### Unión de la toxina tetánica.<sup>18</sup>



## 5.1 Determinantes de patogenicidad del *Clostridium tetani*.

*C. tetani* presenta cinco componentes con capacidad inmunogénica:

### Componentes inmunogénicos del *Clostridium tetani*<sup>29</sup>

COMPONENTES ANTAGÉNICOS	CARACTERÍSTICAS
Antígeno somático (O)	Único. Se usa como diagnóstico por inmunofluorescencia directa)
Antígeno flagelar (H)	Protéico y termolábil. Permite clasificar al microorganismo en 10 serotipos.
Antígeno esporal	Único y termolábil
Neurotoxina (tetanoespasmina)	Idénticas para todas las cepas del germen. Responsable del cuadro clínico
Hemolisina (tetanolisina)	Oxigenolábil

El *Clostridium tetani* produce tres toxinas; la tetanoespasmina o toxina espasmogénica, la tetanolisina y la denominada “toxina no espasmogénica”. La tetanolisina es una hemolisina oxígeno- lábil reversible perteneciente a la familia de citolisinas activadas por tior, que consiste de una sola cadena polipeptídica de 48 kDa y lisa una gran variedad de células tales como eritrocitos, leucocitos, macrófagos, fibroblastos y células HeLa; su actividad citolítica es inhibida por agentes oxidantes , colesterol y otros esteroides.

El agente causal del tétanos es un bacilo Gram +, mide 0.3 a 0.6 µm de ancho por 3 a 12 µm de longitud, no capsulado, presenta gran movilidad por la presencia de flagelos peritricos aunque posteriormente estos

desaparecen y se desarrolla una espora redonda con localización terminal y con un diámetro mayor al del ancho del bacilo, lo que le confiere el aspecto de palillo de tambor.

En cuanto a su agrupación, el bacilo tiende a formar cadenas largas enroscadas.

El *Clostridium tetani* es anaerobio estricto, gelatinasa positivo, ureasa, lipasa y lecitinasa negativas, su actividad sobre la leche, el indol y el ácido sulfhídrico es variable y no fermenta los carbohidratos; además no es proteolítico ni sacarolítico. Su temperatura óptima de crecimiento es de 37 grados centígrados y crece bien a un pH de 7 a 7.5; de hecho, su desarrollo se inhibe a pH menor de 6.4 o mayor de 9.2.<sup>23</sup>

**Bacilo *Clostridium tetani*.**<sup>77</sup>



Su índice de esporulación varía dependiendo de la capa y de la composición del medio de cultivo; generalmente, el proceso se inicia a las 24 horas y continúa durante 4 a 12 días, sobre todo a pH de 7 o superior y a temperaturas aproximadas de 37 grados Centígrados es decir, no se lleva a cabo a altas temperaturas y es muy pobre cuando el pH es menor de 6, las esporas pueden soportar moderadamente el calor de 75- 80 grados centígrados por 10 minutos En cuanto a los desinfectantes, le destruyen soluciones de fenol (5%) y formaldehído (3%), cloramina (1%) e hiperoxidatos de hidrógeno (6%) y generalmente tardan mas de 15 horas en destruirse las esporas . Son más sensibles al glutaraldehído al 2% que a un pH de 7.5 a 8.5; aquel destruye las esporas en 3 horas. El autoclave también los destruye, pero no la ebullición.<sup>73,74</sup>

Las esporas del *C. tetani* se encuentra en el intestino de los animales, principalmente herbívoros, así como en los suelos y tierras abonadas con estiércol. Son formas de resistencia y puede permanecer viables durante meses, en terrenos cálidos y húmedos. Con relación al cultivo de esta especie, esta puede progresar en cualquier medio de cultivo sintético, aunque requiere de vitaminas y ácido oleico, nutrientes que suelen encontrarse en el de agar sangre.

Produce en cantidad considerable acetato y butirato y, en menor proporción propionato. Los medios adecuados para la síntesis de la toxina tetánica requiere de condiciones muy especiales; por ejemplo es importante ajustar los niveles de sales de hierro y considerar que una cierta proporción de ciertos aminoácidos (glicina e histidina) y el exceso de nitrógeno llegan a reprimir la elaboración. La toxina tetánica se produce en mayor cantidad en cultivos no esporulados.

Rethy y Rethy estiman que la dosis letal de la tetanoespasmina en humanos es aproximadamente de 500 pg/kg que sería alrededor de 25 ng en un adulto de 70 kg.

El gen estructural que codifica para la toxina tetánica se localiza en un plásmido de 75 kb y su expresión es regulada positivamente por el gen tetR, el producto de éste gen posee una masa molecular de aproximadamente 21,562 Da, que consiste de 178 aminoácidos, se localiza corriente arriba del gen para la toxina tetánica, su sobre expresión induce el incremento de la cantidad de tetanoespasmina y está relacionado con otros genes reguladores del género *Clostridium*, tales como el *uviA* en *Clostridium perfringens* y el *txeR* de *Clostridium difficile*; además, presenta una secuencia muy similar a la del gen botR, sobre todo al de tipo A, por lo que se cree que los mecanismos de regulación son comunes en *C. botulinum* y *C. tetani*.

Sólo la toxina botulínica y la toxina de la disentería causada por los microorganismos del género *Shigella* tienen una toxicidad comparable con la ejercida por la toxina tetánica.

La toxina tetánica causa contractura muscular. Es selectiva para el tejido neural. Solo existe un tipo antigénico de esta toxina, lo que permite disponer de un toxoide eficaz para la inmunización.<sup>16, 29, 30</sup>

El reservorio de *Clostridium tetani* es triple y está constituido, por una parte, por el hombre y por los animales, en cuyo intestino se encuentra el *C.tetani* formando parte de la flora habitual de éstos, y por otra, el suelo (reservorio telúrico) contaminado con heces de animales y mas rara vez, del hombre, donde se encuentran las esporas, las cuales pueden permanecer en él durante años, sobre todo si encuentran condiciones de humedad y temperatura.

El bacilo ha sido aislado del suelo, polvo de las casas, quirófanos, agua dulce y salada. Las formas vegetativas están presentes en las heces de animales y en el contenido intestinal del 40% de los humanos.

*C. tetani* es un microorganismo no invasivo que causa el tétanos por dos exotoxinas, la tétanolisina y la tetanoespasmina que son producidas por las formas vegetativas.

La tétanolisina es una hemolisina oxígeno lábil, que interviene en la aparición de la infección, pero no en la enfermedad.

La tetanoespasmina es la responsable del cuadro clínico, es una proteína muy tóxica de 150 000 Daltons, que parece estar producida por un plásmido y es uno de los venenos más potentes que se conocen.<sup>31,40</sup>

Su producción aparece después de la germinación de la espora y para que esto ocurra se necesitan:

1. Existencia de una puerta de entrada contaminada.
2. Una baja tensión de oxígeno en dicho punto, que permita la aparición de ciertas formas vegetativas, su multiplicación y producción de la toxina.

Tales condiciones de anaerobiosis se ven favorecidas por la presencia de tejidos necróticos, cuerpos extraños, bacterias aerobias y probablemente sales de calcio.

---

## Puerta de entrada para *C. tetani*.<sup>83</sup>

---

Cordón umbilical

Heridas, fracturas abiertas

- principalmente las heridas de guerra, de accidentes de tráfico o producidas en agricultores, ganaderos y toreros (cornadas)

Inyecciones por jeringas no estériles

- sobre todo en drogadictos

Quemaduras de tercer grado principalmente

Úlceras crónicas y gangrenas de cualquier tipo en piel

Úlceras de decúbito, vasculares y diabéticas

Mordeduras o arañazos de animales

Intervenciones quirúrgicas no cuidadas

- principalmente del tubo gastrointestinal

Partos y abortos

- realizados en medios de condiciones deficientes

Infecciones oculares

Extracciones dentarias

Otitis media crónica

---

Ocurren tres períodos sucesivos, desde el contacto íntimo del hospedero con el bacilo hasta la acción íntima de la toxina.

Primer período: ocurre la penetración del *Clostridium tetani* en el organismo y la producción de la toxina. La puerta de entrada está dada por una herida o daño de la piel, mucosas y otras veces directamente del músculo.



El bacilo prolifera en heridas punzantes y en la cicatriz umbilical de los recién nacidos en países pobres. Las heridas deben ser profundas, anfractuosas, con presencia de cuerpos extraños y fenómenos locales de necrosis. Por disminución del potencial de oxidorreducción, las esporas se convierten a su forma vegetativa que son las que producen las toxinas. El *Clostridium tetani* carece de poder invasor, en cambio la toxina se difunde por el organismo.

Segundo período: corresponde a la diseminación de la toxina, la cual se difunde por vía nerviosa y humoral.

Tercer período: corresponde a la fijación de la toxina en el sistema nervioso. Esta fijación es estable y lo hace en la membrana sináptica de la neurona motora de las astas anteriores medulares y también en los núcleos de los pares craneales. Asimismo tiene acción sobre el sistema simpático, neuroendocrino y neurocirculatorio.<sup>28</sup>

Una vez que la toxina ha penetrado en la neurona ya no puede ser neutralizada, ejerce su acción sobre todo en la médula espinal al alterar el control normal del arco reflejo y suprimir la inhibición normal mediada por las neuronas internunciales. La ausencia de esta inhibición permite que la neurona motora inferior aumente el tono muscular produzca rigidez, causando el espasmo simultáneo de los músculos agonistas y antagonistas característico de la enfermedad. Entre los factores que determinan el curso clínico del tétanos en los individuos no inmunizados destacan la cantidad de toxina producida y la longitud del trayecto neural que ésta debe recorrer hasta llegar a la médula espinal. Cuando existe una gran cantidad de toxina ésta puede diseminarse por vía hematógena y linfática y producir el tétanos generalizado, que es la forma más común de la enfermedad.

Cuando la cantidad de tetanospasmina es menor, solo se disemina por vía neural, produciéndose en ocasiones una enfermedad muscular localizada, solo en el área de la herida.

La tetanospasmina también puede inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Esto podría explicar la parálisis facial que aparece en el tétanos cefálico.

## **5.2 Toxina tetánica (tetanoespasmina) , síntesis y estructura molecular**

Entre las Neurotoxinas clostridiales es importante fijar la atención en la toxina tetánica, estructura serológica única producida por *Clostridium tetani*.

La molécula de la toxina tetánica está formada por dos partes muy diferenciadas. Una de ellas es responsable de los efectos tóxicos y de los síntomas del tétanos. La otra, por el contrario, es inocua y tiene la propiedad de penetrar e incidir en el sistema nervioso. Esta parte inocua, denominada dominio carboxi-terminal, ha sido producida por los científicos españoles en laboratorio en cantidades suficientes para realizar los experimentos con roedores. Así, han demostrado que la parte inocua de la toxina inhibe el transporte de serotonina a través de las membranas que interconectan las neuronas para transmitir las señales en el cerebro. Este efecto inhibitorio convierte a la toxina tetánica en una potencial molécula polivalente que tendría más eficacia que aquellos fármacos cuya estrategia es la inhibición selectiva del transporte de serotonina en las terminaciones nerviosas. Patologías del comportamiento como la depresión, la ansiedad o la anorexia podrían ser tratadas con el derivado de la toxina tetánica.<sup>36, 61</sup>

El polipéptido precursor de la toxina tetánica es una cadena polipeptídica con un peso molecular aproximado de 150 kDa (single chain-TeTx, sc-TeTx), o endotoxina se produce por la hidrólisis de un enlace peptídico por medio de una endoproteasa clostridial (o bien por una endoproteasa del huésped) de características catalíticas parecidas a la tripsina. Los productos finales de la hidrólisis son dos cadenas polipeptídicas unidas por la existencia de un puente disulfuro intramolecular. La reducción de un puente disulfuro da lugar a la cadena ligera L - de la toxina tetánica (N-terminal) de 50 kDa con actividad toxigénica sobre la neurosecreción, y a la cadena pesada H- de la toxina tetánica (C- terminal) de 100 kDa con características de unión específica al tejido diana.

La papaína produce la ruptura de la cadena H- de la toxina tetánica entre la Ser<sup>864</sup> y a la Lys <sup>865</sup> generándose el fragmento L-H<sub>N</sub>-toxina tetánica, formado por la cadena ligera unido al resto N-terminal de la cadena pesada, y el fragmento H<sub>C</sub>- de la toxina tetánica, péptido C- terminal de la cadena H- de la toxina tetánica.

La longitud de las cadenas polipeptídicas es de aproximadamente 1,315 residuos de aminoácidos y su extensión exacta depende del sitio en el que ocurre la escisión proteolítica; la cadena L está integrada por alrededor de 449 residuos, y la H por 857. La región amino terminal de la cadena L se encuentra unida a un átomo de zinc igual que la neurotoxina botulínica; por su parte, la principal diferencia entre la porción carboxilo terminal de la cadena H (dominio de unión) de la neurotoxina tetánica y de la neurotoxina botulínica tipo A reside en la estructura de las asas, lo que sugiere que estos extremos pueden ser los responsables de la unión a diferentes receptores proteicos. La diferencia en cuanto a los mecanismos de acción de ambas toxinas, consiste en que la botulínica bloquea la neuroexocitosis en las terminales periféricas y la tetánica lo hace a nivel de las sinapsis del Sistema Nervoso Central, situaciones que dependen de sus diferentes receptores, mismos que las dirigen hacia rutas distintas.<sup>29, 35, 64</sup>

Estos fragmentos son de gran utilidad experimental ya que en su estructura conservan la capacidad de producir la inhibición de la secreción vesicular mediante su actividad metaloproteásica y la capacidad de unión a la membrana plasmática, respectivamente.<sup>36</sup>

### **5.3 Fragmento Carboxi- terminal de la cadena H de la tetanoespasmina**

El fragmento Carboxi- terminal de la cadena H de la toxina tetánica (fragmento comprendido entre los residuos 865 y 1315), es el dominio que se une de manera altamente específica a las zonas no mielinizadas de las membranas plasmáticas neuronales de los sistemas nerviosos central y periférico. La implicación de este dominio en la unión de la toxina tetánica al tejido nervioso ha sido demostrada por la capacidad de unión de dicho dominio a las membranas cerebrales de rata, a los cultivos primarios de neuronas, a las líneas celulares de neuroblastoma, etc.

La estructura tridimensional del fragmento Hc- de la toxina tetánica pone de manifiesto la existencia de dos subdominios: N terminal *lectin-like* (HCN- de la toxina tetánica, residuos 865- 1110) y el dominio C- terminal  $\beta$ -trefoil (Hcc-de la toxina tetánica, residuos 1110- 1315), unidos por una sola cadena hélice  $\alpha$ . Estudios de mutagénesis dirigida, realizados tanto con la neurotoxina entera como con los fragmentos nativos y recombinantes del fragmento Hc- de toxina tetánica revelaron que el dominio  $\beta$ - *trefoil* del fragmento Hc- de la toxina tetánica se une a los polisialogangliósidos y a las células neuronales de manera más eficaz que el fragmento Hc-de la toxina tetánica completa. Mientras que, en estudios paralelos llevados a cabo por Figueiredo y colaboradores, no se detecto afinidad del dominio HCN-de la toxina tetánica sobre dichos lípidos complejos.

Estudios más específicos de foto-afinidad han definido un área próxima al residuo *His* 1293 como sitio de unión a los gangliósidos. Estos resultados fueron posteriormente apoyados por otros grupos, entre ellos los estudios basados en la estructura cristalina del complejo Hc- de la toxina tetánica /lactosa [*Gal*( $\beta$ 1-4) *Glc*] (2001).<sup>36</sup>

El análisis estructural de la cadena HC de la toxina tetánica, también es llamado el fragmento C, con el gangliósido sintético, revela dos sitios obligatorios de gangliósidos distinto en HC, llamados "Gal4-GalNAc3" y sitios obligatorios de ácido sialico. La mutación de residuos dentro o alrededor de estos sitios en HC da lugar a la unión disminuida a los gangliósidos y a las células neuronales. El papel de esta célula que une en la interacción con las células inmunes es desconocido.<sup>64</sup>

#### **5.4 La unión específica del fragmento Hc- TeTx al tejido nervioso**

La estructura cristalina del complejo formado por el fragmento Hc- de la toxina tetánica y un análogo sintético del gangliósido GT1b proporciona la primera evidencia estructural directa de la interacción de la toxina tetánica con gangliósidos.

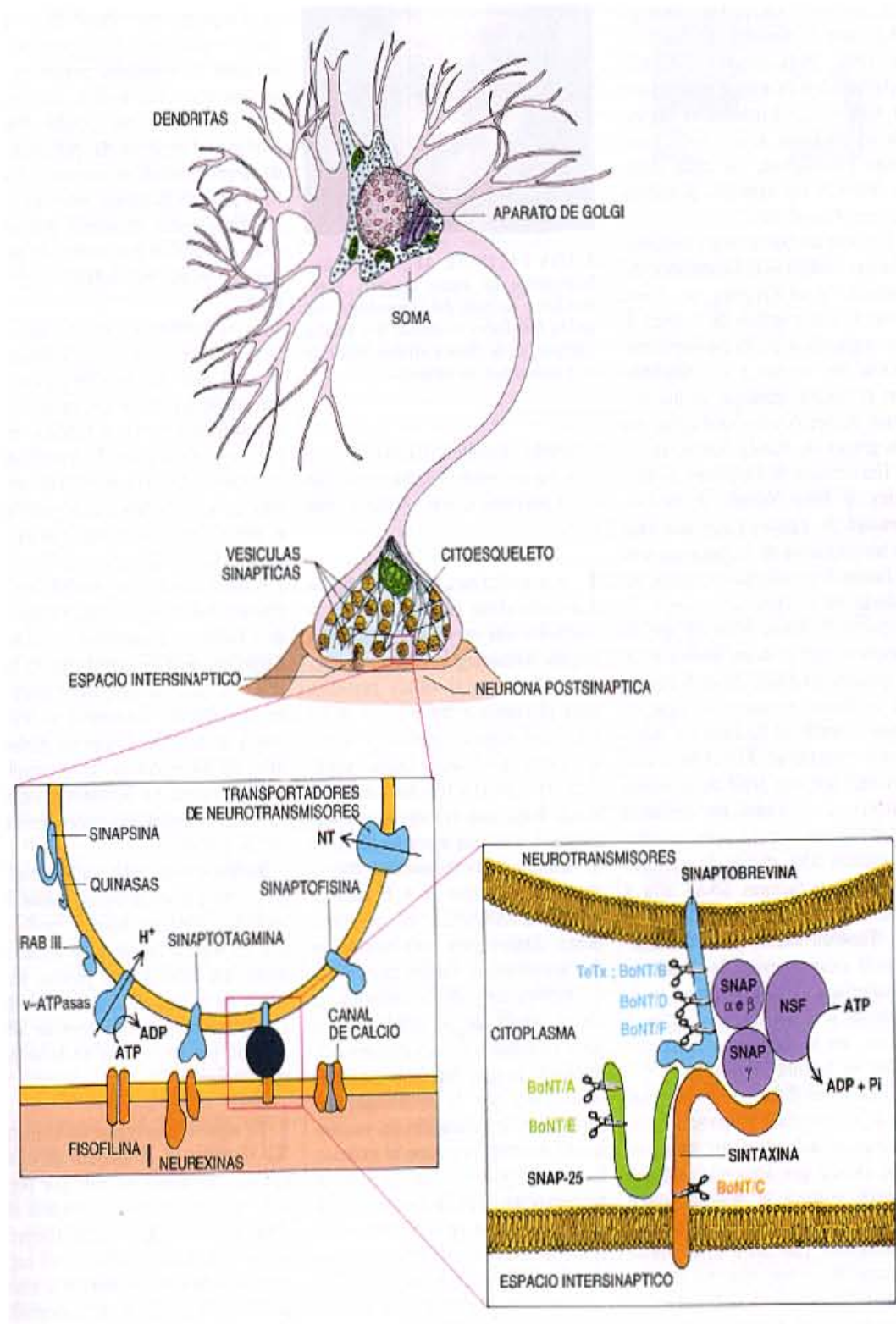
Posteriormente, esta afinidad fue demostrada para las demás neurotoxinas clostridiales, estudiándose asimismo el grado de afinidad para cada gangliósido, encontrándose alta afinidad entre algunas neurotoxinas y gangliósidos específicos. Numerosos trabajos han intentado caracterizar la unión de la toxina tetánica, y el resto de las neurotoxinas tetánicas, con los gangliósidos, utilizando análisis tanto *in vivo* como *in vitro*.

La toxina tetánica y el fragmento aislado Hc-de la toxina tetánica muestran tendencia a unirse a gangliósidos con dos o más restos de ácido siálico unidos a un resto de galactosa, por ejemplo los gangliósidos GD1b, GT1b y GQ1b; mostrando poca afinidad por el gangliósido monosialico GM1, demostrando así el requisito de la presencia de dos o más ácidos stálicos para la unión de alta afinidad. También se demostró mediante estudios muy recientes de adhesión y por ensayos de toxicidad, que la unión del fragmento Hc-de la toxina tetánica tanto a lactosa como a ácido siálico, son vitales para la toxicidad de la toxina tetánica.

También se ha establecido que la toxina tetánica interacciona, a través de su fragmento Hc-de la toxina tetánica, con la membrana neuronal en micro dominios específicos que se conocen por membranas resistentes a los detergentes. Estos dominios por membranas resistentes a detergentes están altamente enriquecidos en gangliósidos.

El hecho de que la presencia de los gangliósidos sea requerida en la superficie de la célula, para que la unión membrana/neurotoxina tetánica sea eficaz, fue demostrado por el aumento de sensibilidad a la toxina tetánica de las células cromatinas incubadas con GD1b y GT1b. Por otra parte, experimentos recientes han demostrado que las neuronas primarias de la médula espinal llegaron a ser insensibles a la toxina tetánica después de ser tratadas con fumonisina, inhibidor de la síntesis de gangliósidos, y que tras la adición de gangliósidos exógenos recuperaron la sensibilidad a dicha neurotoxina.<sup>7, 36</sup>

# Sinápsis estructura y función.<sup>85</sup>



Para conciliar la necesidad de un receptor de alta afinidad lipídico con un receptor de muy alta afinidad proteico, se ha propuesto un modelo de receptor doble para la toxina tetánica. En este modelo el fragmento Hc- de la toxina tetánica, se unirá inicialmente a gangliósidos. Estos actuarán como primer receptor, sensible a salidasas, que acumularía la toxina tetánica en la superficie de la membrana plasmática.

El complejo formado, por movimiento lateral aprovechando la fluidez de las membranas, alcanzaría el receptor específico, sensible a proteasas, de naturaleza proteica y que estaría implicado en la unión de la toxina.

El dominio Hc de la toxina tetánica interacciona con una proteína de 20 kDa que se encuentra presente en la superficie de células PC12 (*Pheochromacytoma*) diferenciadas con NGF (nerve growth factor).

Experimentos de usando motoneuronas primarias de médula espinal y células PC12 NGF- diferenciadas han identificado una glicoproteína de 15 kDa como posible receptor de la toxina tetánica. Este hipotético receptor se une solamente a la mitad del dominio C- terminal del fragmento Hc- toxina tetánica.

## **5.5 Internalización de tetanoespasmina por endocitosis.**

Después de la terminación nerviosa, un proceso que es independiente de la temperatura, la tetanoespasmina y la terminación Hc- de la toxina tetánica son internalizadas en vesículas mediante endocitosis, proceso dependiente de la temperatura y favorecido por la actividad eléctrica de las neuronas.



La endocitosis de las neurotoxinas clostridiales pueden tener lugar por invaginación de membranas cubiertas o no cubiertas por clatrina, siendo un proceso endocítico mediado por receptor. La toxina tetánica se internaliza en membranas no cubiertas por clatrina.

Una vez atrapada la toxina por las vesículas, se ha observado que la proteína queda inaccesible a cualquier ataque por proteasas o cualquier ataque por anticuerpos específicos.

La toxina tetánica es captada por la unión neuromuscular u otras terminaciones específicas; pero la internalización no es sinónimo de entrada directa a el citosol donde se encuentran los sustratos específicos de las neurotoxinas clostridiales.

Así mismo para cambiar de compartimiento, las neurotoxinas clostridiales necesitan trasladarse a través de las membranas vesiculares.

La neurotoxina botulínica conserva poca capacidad de transportarse retroaxonalmente por lo que producen su acción neurotóxica principal en las terminaciones neuromusculares, a diferencia de la toxina tetánica que es mayoritariamente transportada retroaxonalmente hasta las neuronas intercalares inhibitoras de la médula espinal. A este nivel de relevo neuronal, la toxina tetánica no necesita receptores de muy alta afinidad, como demuestra el hecho que la toxina tetánica, así como el fragmento L-Hc de ésta produce bloqueo de liberación de neurotransmisores por ejemplo la acetilcolina, GABA y glicina cuando se inyecta dentro de la médula espinal, mientras que no se produce cuando el fragmento L-Hc- de la toxina tetánica es inyectada intramuscularmente de forma directa.

## **5.6 Translocación al citosol de la tetanoespasmina**

Las neurotoxinas internalizadas han de acceder al citosol, proceso específico que parece consistir en la inyección a través de la membrana de la subunidad catalítica o cadena L de la tetanoespasmina. En este punto se ha de remarcar que la mayoría de las toxinas o proteínas captadas por estas vesículas son degradadas o recirculadas tras un proceso previo de acidificación del lumen vesicular sin que se observe translocación o paso directo al citosol; así la tetanoespasmina se sintetiza en el citosol bacteriano sin presentar alguna secuencia líder y se libera el medio externo después de la lisis célula, se produce como una cadena individual que se activa vía la acción de proteasas presentes en el medio, lo que explica la formación de la cadena L y H .

El vesicular es acidificado mediante la bomba de protones ATPasa del tipo V lo que facilitaría la translocación de la cadena L-CNT, esto se justifica por:

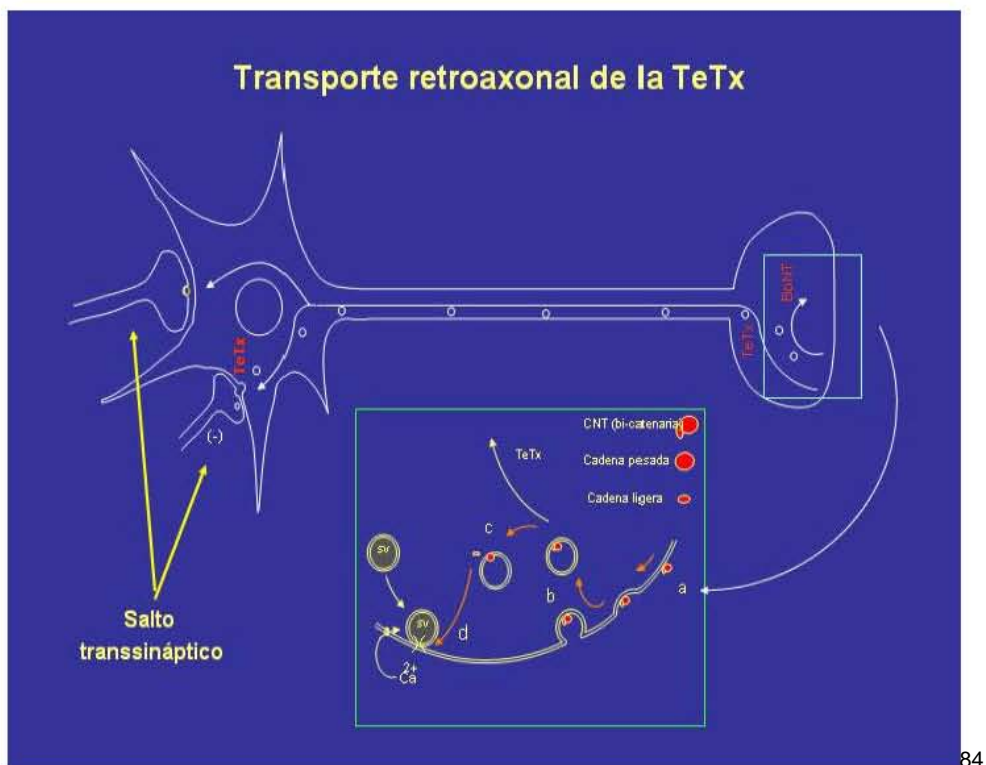
La intoxicación tetánica es prevenida en neuronas espinales mediante el inhibidor específico de la bomba protónica, la bafilomicina A1, la cloroquina y la nigerina (sustancias quemantes del gradiente protónico), inhibe la acción de la neurotoxina botulínica en la unión neuromuscular.

## **5.7 Transporte retroaxonal de la tetanoespasmina y del fragmento Hc- toxina tetánica**

Después de la fijación e internalización por las terminaciones nerviosas periféricas, la toxina tetánica o su fragmento Hc pueden alcanzar niveles diferentes del Sistema Nervioso Central por transporte axonal retrógrado hecho conocido desde la antigüedad y demostrado por inyección

intramuscular de la toxina tetánica y del fragmento Hc marcados radiactivamente, observándose el transporte en médula espinal, tal y como ha sido demostrado por auto radiografía.

Se ha demostrado que el fragmento Hc- de la toxina tetánica puede ser transportado por las neuronas de un manera similar que la toxina nativa sin causar los síntomas clínicos. El hecho de que un fragmento atóxico de la toxina tetánica puede ser transportada retroaxonalmente y acumulado en el Sistema Nervioso Central condujo a la especulación de que tal fragmento se podría utilizar como un portador neurotrófico.



Estudios más recientes, *in vivo*, revelaron que la proteína híbrida producida por la fusión del producto del gen *lacZ* y el fragmento Hc se puede transportar retroaxonalmente y producir saltos trans- sinápticos, demostrando así que el fragmento Hc de la toxina tetánica se puede utilizar como vehículo eficiente para transportar productos exógenos con actividades biológicas, como en este caso la actividad  $\beta$ - galactosidasa desde la periferia a neuronas de niveles superiores del SNC.

Numerosos ejemplos de recombinación del fragmento Hc-de la toxina tetánica con proteínas carentes de capacidad de acceder al sistema nervioso han sido publicados, por ejemplo la recombinación de la superóxido dismutasa, de interés en la enfermedad de Parkinson, con el fragmento Hc- de la toxina tetánica. Este producto recombinante fue tan eficaz transportandose retroaxonalmete y produciendo saltos trans- sinápticos como lo es la toxina íntegra tal como se demostró por microscopía óptica, inmunohistoquímica y por ELISA, tras su aplicación intramuscular.

Fue en 1977 que se estimó la velocidad del transporte retroaxonal del fragmento Hc- de la toxina tetánica en 7,5 mm/h velocidad que corresponde a un transporte axonal rápido. Este transporte puede intensificarse por estimulación neuromuscular o bien bloquearse por compuestos como la colchicina o viblastina, inhibidores de la polimerización de los microtúbulos. Se considera que la reabsorción es un mecanismo específico, mientras que el transporte retrogrado sería un mecanismo inespecífico.

Se ha observado que algunas neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso y algunos receptores de membrana con actividad tirosina quinasa.

También son transportados de manera análoga al fragmento Hc-de la toxina tetánica.

## CAPÍTULO VI

### 6. Manifestaciones Clínicas del tétanos

Se distinguen cuatro períodos: período de incubación, período de invasión, período de estado, período de convalecencia. Período de incubación: es silencioso y de duración variable; en la mayoría de los casos es de 5 a 15 días pero puede ir desde horas hasta meses. Cuanto más corto el periodo de incubación peor es el pronóstico y el mismo es además inversamente proporcional a la distancia entre la localización de la lesión y el sistema nervioso central.

Se considera período de incubación al lapso transcurrido entre la herida y la aparición de los primeros signos clínicos: insomnio, trismo y raquialgia.

PERIODO DE INVASIÓN: dura de 24 a 48 horas. Se caracteriza por raquialgia, insomnio, disfagia, rigidez de nuca y dificultad para la marcha, y en la herida, parestesias y a veces contracturas.

El trismo, que suele aparecer en este período, es lo que evoca con seguridad el diagnóstico de tétanos. El tétanos sin trismo es muy raro; en muy pocas ocasiones es provocado por otras patologías. Es la contractura de los músculos masticatorios, que impide o limita la apertura de la boca. El trismus provocado por el tétanos es irreductible, dificulta la alimentación, la deglución y el habla; la llamada risa sardónica.

## Risa sardónica del lactante<sup>78</sup>



PERIODO DE ESTADO: las contracturas musculares se generalizan, son descendentes y comprometen los músculos de la nuca, el tronco, los paravertebrales, los abdominales y los de los miembros.

Como consecuencia el enfermo adopta una posición arqueada, opistótonos, donde el cuerpo se apoya en la nuca y los talones a modo de puente.

Las manos y los pies están relativamente respetados. Se acentúa el trismo y la disfagia. Se hace presente la fascies denominada tetánica o risa sardónica, en la cual la mitad superior del rostro llora y la otra mitad ríe. La contractura tetánica se caracteriza por presentar una forma tónica, o contractura permanente, y la clónica o paroxística.<sup>16, 22</sup>

Sobre un fondo de contractura permanente sobrevienen paroxismos dolorosos, que pueden ser espontáneos o provocados. Estos últimos pueden ser provocados por diferentes estímulos, como la deglución, el ruido, la luz y aún el examen clínico. Los reflejos tendinosos están exacerbados. Hay retención urinaria y fecal por contracción de los esfínteres.

## Contracción muscular por tétanos<sup>77</sup>



El paciente con tétanos con frecuencia exhibe grados variables de deshidratación consecuente con pérdida de líquidos corporales por sudoración, salivación al exterior e incapacidad para ingerir líquidos y alimentos. A medida que el cuadro clínico se va agravando se manifiestan con mayor intensidad signos de neurodistonía, taquicardia, arritmia, hipotensión o hipertensión arterial, sudoración con hiperpirexia, polipnea. Por vasoconstricción periférica se presenta cianosis y shock. La fiebre alta asociada a taquicardia es de mal pronóstico. No importa cuan grave sea el estado del paciente tetánico, éste mantiene el sensorio conservado con plena lucidez.

**PERIODO DE CONVALECENCIA:** después de pasado el período de estado el paciente suele entrar en esta fase que suele durar alrededor de 40 a 50 días. Suele presentar durante algunos días desorientación, labilidad emocional, depresión psíquica que desaparecen espontáneamente.

La curación en la mayoría de los casos es total y sin secuelas. Cuando el paciente evoluciona desfavorablemente presenta hipertermia preagónica y postmortem.

## 6.1 Formas Clínicas

Se toman cuatro parámetros para su clasificación:

a- Según su gravedad

1) Tétanos generalizado: Corresponde al cuadro clínico descrito y es la forma más frecuente ya que supera el 80 % de los casos de esta enfermedad.<sup>8</sup>

2) Tétanos cefálico o de raspón: la puerta de entrada radica en una herida en la mucosa o piel de la cara o cabeza y afecta fundamentalmente a los nervios craneales.<sup>24</sup>

El período de incubación es corto, menos de 6 días. Esta forma de presentación es poco frecuente.

Se distinguen dos tipos:

- No paralítico: El enfermo presenta *trismus*, risa sardónica, contractura localizada a los músculos del cuello y la nuca.

Hay disfagia y disnea por espasmos de los músculos faríngeos y diafragma, respectivamente. No presenta fiebre y su evolución es favorable.

- Paralítico: se caracteriza por parálisis periférica con flaccidez muscular y ausencia de reflejos. Se distinguen tres subtipos de acuerdo a la zona afectada:



Por su localización:

- Forma facial. La parálisis facial es el primer síntoma y a veces puede ser incompleto. El trismo puede faltar. Su pronóstico es relativamente bueno. Se produce por heridas por escariadores, post amigdalectomía, caries dentales, etc.

- \* Forma oftalmopléjica o Tétanos de Worms. Se presenta con parálisis del elevador del párpado superior y del orbicular, asociada a *trismus*. La herida generalmente está en el cuero cabelludo en sus cercanías.

- Forma hipoglosal. Es la más grave de todas. Afecta la lengua y suele acompañarse de parálisis facial y trismo.

3) Tétanos esplácnico. Es de muy rara observación. La puerta de entrada se encuentra a nivel visceral, por ejemplo : intervenciones quirúrgicas abdominales por acceso ano rectal, etc. Se caracteriza por presentar disfagia al comienzo y luego disnea por espasmo de los músculos laríngeos.

El *trismus*, rigidez de nuca y otras contracturas periféricas casi no se presentan. Transcurre con fiebre y la muerte ocurre en 1 ó 2 días.

4) Tétanos local. Se afecta exclusivamente la musculatura próxima a la puerta de entrada.

Se debe a la escasa toxicidad del *C. tetani* infectante o a que la inmunización del paciente es parcial. Se deben afectar el tronco o los miembros en forma aislada.

Son muy raras.

Según la edad del paciente:

- Tétanos del adulto: corresponde a las distintas formas ya descritas.
- Tétanos neonatal. Se debe a la infección de la herida umbilical, o de cualquier otra, producida en el feto durante o inmediatamente después del parto.



47

La sintomatología se hace presente a los 7 días de nacido (mal de los 7 días). El niño se presenta con llanto débil, agitado, insomne y con incapacidad para succionar debido al trismus y al espasmo faríngeo.

Presenta una fascie típica, caracterizada por frente plegada, con ojos cerrados con fuerza, el orbicular de los labios contracturados dando a éste un aspecto de “en actitud de besar”. La posición general es en emprostótonos con flexión de miembros superiores e inferiores, lo que le asemeja a la posición fetal. Presenta crisis contracturales tónicas, que se hacen más frecuentes a medida que pasa el tiempo. El niño puede morir en el transcurso de una de estas crisis.<sup>21,22,,25</sup>

? Tétanos puerperal. Se presenta como consecuencia de un parto o aborto. La intensidad, duración, y frecuencia de las contracturas varía según la forma de presentación pero por lo general corresponden a la forma sobreaguda.

Según la puerta de entrada:

? Tétanos traumático: Se debe a heridas, fracturas expuestas, balas

esguinces, quemaduras, heridas, etc.

? Tétanos iatrogénico: Se debe a operaciones (tétanos quirúrgico), inyecciones, sección del cordón umbilical (Tétanos neonatal), extracciones dentarias, abortos, partos (tétanos obstétricos), etc.

? Tétanos por ulceraciones: Se debe a la infección de lesiones abiertas crónicamente, por ej. : Úlceras varicosas, vasculares, diabéticas, supuraciones, fístulas, etc.

? Tétanos indeterminado: En este grupo no es posible precisar la puerta de entrada. Algunos autores la denominan tétanos médico. Es muy raro.<sup>16, 45, 76</sup>

## 6.2 Diagnóstico

El diagnóstico de tétanos es clínico, basado en la anamnesis y la exploración física. El diagnóstico del tétanos es esencialmente clínico. Fallos en el aislamiento del *Clostridium tetani* a partir de la herida no excluyen el tétanos como diagnóstico y, a la inversa, en ocasiones, el aislamiento del *Clostridium tetani* de una lesión puede ser debido a una simple contaminación.

El periodo de incubación puede oscilar entre 6 y 10 días, teniendo un intervalo entre 1 día y varios meses; no obstante, en el 90% de los casos suele ser inferior a 16 días, dependiendo del carácter, extensión y localización de la herida. Periodos de incubación cortos, por lo general son la consecuencia de heridas muy contaminadas, mayor gravedad del cuadro y un pronóstico peor.<sup>69</sup>

En general puede presentarse bajo dos formas clínicas importante el antecedente de una puerta de entrada como heridas cutáneas, úlceras varicosas, escaras por decúbito, intervenciones quirúrgicas, inyecciones intramusculares, mordeduras de animales, proyectiles u otro tipo de herida por más insignificante que parezca. Toda herida puede ser infectada.

La aparición de “*Trismus*” (contractura de mandíbula) con crisis de espasmos musculares, desencadenados por cualquier estímulo sensorial, determina el diagnóstico.

Los exámenes complementarios generalmente son de poco valor, ya que en las 2/3 partes de los casos, el cultivo del sitio de la herida puede encontrarse negativo. Los exámenes que se pueden realizar algunas veces son:

- Cultivo del sitio de la herida.
- Prueba de anticuerpos para el tétanos.

El Laboratorio suele ser normal, puede haber leucocitosis en sangre periférica como consecuencia de la infección bacteriana de la herida o ansiedad causada por el espasmo tetánico mantenido. El LCR es normal aunque las contracturas musculares intensas pueden aumentar su presión.<sup>20</sup>

Las cifras de enzimas musculares pueden ser altas. No hay patrón de *ECG* característico; sin embargo, pueden registrarse descargas continuas de unidades motoras y acortamiento o ausencia del intervalo silente que normalmente se observa después de un potencial de acción. Puede haber cambios electrocardiográficos pero inespecíficos. La inmunización ausente o inadecuada suma un elemento importante para el diagnóstico.

La baja rentabilidad diagnóstica de los hallazgos de laboratorio, de los cultivos, hace que el diagnóstico de esta entidad sea eminentemente clínico.

### **6.3 Diagnóstico diferenciales**

Se realizará con procesos que den Trismo e Hipertonía.

Entre los Locales se destacan:

- Flemones dentarios y amigdalares;
- Artritis temporomandibular
- Parotiditis.

Entre los Generales:

- Intoxicación por Estricnina
- Ergotismo
- Meningitis
- Rabia
- Tetania por hipocalcemia
- Distonía por neurolépticos o metoclopramida
- Epilepsia
- Histeria
- Sepsis <sup>16,26</sup>

## 6.4 Tratamiento

Ante la sospecha de tétanos se deben extremar las precauciones, ya que un laringoespasma de los músculos respiratorios puede producir una crisis de asfixia; y la obtención de una vía aérea con *trismo* puede ser muy difícil. El paciente se trasladará a una Unidad de Cuidados Intensivos cuanto antes; se aislará de estímulos sensoriales (luces, ruidos, dolores) y se procederá a un estricto control de funciones vitales.

En el Grado I (leve) se puede esperar a practicar ventilación mecánica y traqueostomía.

El tétanos cura espontáneamente y la misión del médico será mantener al paciente hasta que éste haya eliminado la toxina tetánica fijada y haya regenerado sus sinapsis .

Los Objetivos del Tratamiento son:

- Eliminar el foco de origen y la toxina.
- Neutralizar la toxina no fijada.
- Impedir los espasmos musculares.

## 6.5 Tratamiento Etiológico

Consiste en erradicar al *Clostridium tetani* de los tejidos afectados con tratamiento quirúrgico y médico. La limpieza de la puerta de entrada será precoz, desbridando y resecando ampliamente las zonas necrosadas, esfácelos y cuerpos extraños; se recomienda la excéresis de la herida, y en heridas contusas graves distales puede estar indicada la amputación.

El *Clostridium tetani* es particularmente sensible a la Penicilina G sódica, que muchos consideran de elección a dosis de 200.000 U/Kg/día cada 4 horas vía intravenosa durante 10 días.

Se pueden utilizar otros antibióticos como Clindamicina, Eritromicina o Metronidazol en pacientes alérgicos a la Penicilina.

## **6.6 Tratamiento Fisiopatológico**

Se basa en la neutralización de la toxina circulante con inmunización activa y pasiva. Para la Activa se procede a la vacunación con Anatoxina, y para la Pasiva se administra gamma globulina humana hiperinmune con actividad antitetánica. Aunque el paciente esté vacunado es importante administrar la Anatoxina (efecto de recuerdo) más inmunoglobulina.

Existen preparados para usar por vía intravenosa e intratecal. De no disponerse de gamma globulina antitetánica humana, puede recurrirse a la antitoxina tetánica de caballo. Se aplicarán 100.000U diluidas en solución de dextrosa 5% vía intravenosa lenta.<sup>27, 32, 33</sup>

## **6.7 Tratamiento Sintomático**

Se recomienda el reposo en cama en un ambiente no estimulante (luz tenue, sin ruidos y temperatura estable). Los espasmos musculares son dolorosos y pueden provocar laringoespasma y contractura permanente de los músculos respiratorios; se tratan con agentes miorrelajantes. El más utilizado es el Diazepam, en dosis que oscilan entre 100-300 mg/día, en goteo intravenoso continuo. En los espasmos musculares intensos pueden asociarse Clorpromazina y Meperidina. En los casos más graves, en los que la ventilación está amenazada, se utilizan bloqueadores neuromusculares, como el Pancuronio, asociado a la ventilación mecánica.

## 6.8 Medidas complementarias

- Hidratación para combatir la pérdida hídrica insensible, y las restantes que pueden ser elevadas.
- Atención a las necesidades nutritivas incrementadas. Los espasmos continuos producen un enorme gasto energético por lo que la dieta será rica en calorías y líquidos.
- Fisioterapia para evitar las contracciones.
- Se deben vigilar las funciones intelectual, vesical y renal.
- Hay que evitar hemorragias digestivas y úlceras de decúbito.

## 6.9 Profilaxis

La profilaxis del tétanos debe comenzar en el 2do mes de vida junto con las vacunas para la difteria, la tosferina, el tétanos, la hepatitis y las infecciones por *Hemofilos influenzae b* (vacuna pentavalente DTP+ HB+ Hib), y reforzarla al 4to mes de vida y al sexto mes, con refuerzo a los 2 años con DTP y a los 4 años. Luego se continuará con vacuna doble (DT) a partir de los 12 años. A la embarazada se la vacunará al sexto mes de la gestación, si ha tenido un plan de vacunación anterior. Si hay dudas la dosis se repetirá al séptimo mes. Los adultos sin plan de vacunación anterior deberán ser inmunizados con una dosis de vacuna doble, que se repite al mes y al año, para luego repetir cada 10 años.<sup>72</sup>

Profilaxis del Tétanos: en heridas

Dosis previas Toxóide Tetánico

Heridas Limpias

DT B



Heridas Limpias

TIG D

Heridas Sucias

DT B

Heridas Sucias

TIG D

- DT: antidiftéria, antitetánica
- TIG: inmunoglobulina humana antitetánica
- DPTa: antidiftérica, antibordetella pertussis acelular, antitetánica.<sup>3,4,10</sup>

A: Si sólo ha recibido 3 dosis, administrar una cuarta dosis de doble acelular (Dta), doble (DT), triple (DPT), o triple acelular (DPTa) según corresponda a la edad.

B: En menores de 7 años administrar DPT o DPTa o DT si está contraindicado el componente P, en niños de 7 años o más DTa.

C: si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

D: Si no se dispone de Inmunoglobulina humana, utilizar la equina.

E: Si, si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis.<sup>12, 14, 15</sup>

## **6.10 Vacuna antitetánica**

El tétanos es una enfermedad cuyo reservorio principal es el suelo). Esta circunstancia nos indica que esta enfermedad acompañará al hombre de forma perpetua. No ocurre lo mismo con aquellas enfermedades de reservorio humano, que se transmiten entre personas por proximidad o hacinamiento y que también pueden prevenirse mediante inmunización activa.

En estas últimas la vacunación protege al individuo de la enfermedad, pero cuando ya se ha alcanzado un porcentaje alto de población vacunada, los microorganismos responsables ven dificultada su transmisión y se va estableciendo un fenómeno denominado inmunidad de grupo<sup>1</sup>.

Éste produce una caída rápida e irreversible de las incidencias de la enfermedad que sólo podría reaparecer tras la incorporación de nuevas cohortes poblacionales no vacunadas y, en consecuencia, susceptibles de enfermar.

En vista de que el tétanos no puede compartir los mismos objetivos que las enfermedades erradicables, la actividad preventiva debe limitarse a proteger a las personas vacunándolas.

Para ello se dispone de una vacuna capaz de prevenirlo de forma casi absoluta. Se trata de un toxoide obtenido de la toxina tetánica, altamente inmunógeno y que genera anticuerpos que neutralizan a acción de esta toxina, que es la responsable del cuadro clínico de esta enfermedad. En la actualidad esta vacuna se presenta en el mercado sola o bien combinado con otros antígenos como el diftérico, pertúsico o hepatítico B, entre otros.

La vacuna del tétanos goza de grandes virtudes y ello lo avala el hecho de que se esté utilizando desde su inicio en 1925 sin apenas variación.

Entre las cualidades de esta vacuna destaca, en primer lugar, su eficacia.

Después de una serie primaria de vacunación (3 dosis), prácticamente el 100% de los vacunados adquieren títulos de anticuerpos protectores. Es la más inmunógena de las vacunas.<sup>6</sup>

Títulos muy bajos de anticuerpos son suficientes para conferir inmunidad. Se acepta que una concentración en sangre de 0,01 UI/mL de antitoxina tetánica es suficiente para obtener una protección eficaz. Sin embargo, la respuesta que se obtiene tras la vacunación, pese a que tiende a disminuir con la edad, es muy alta. En la práctica la totalidad de las veces se alcanzan valores que superan 300 o más veces el título considerado como mínimo protector.<sup>5</sup>

La inmunidad que confiere esta vacunación es muy duradera. Diversos estudios demuestran que después de 10 o más años la titulación de anticuerpos es protectora en un porcentaje superior al 90% de la población.

Es una vacuna muy bien tolerada. Sus únicas contraindicaciones son el hecho de padecer una enfermedad aguda, moderada o grave, la hipersensibilidad a algún componente de la misma y por último, el haber presentado un trastorno neurológico tras la administración de una dosis previa. Por lo tanto, es una vacuna de la que puede beneficiarse la inmensa mayoría de la población.<sup>15,67</sup>

A pesar de la baja frecuencia de casos, su importancia en salud pública radica en dos hechos fundamentales:

\*En primer lugar, la gravedad de su cuadro clínico.

\*Se trata de una enfermedad de gran letalidad.

En países con programa de vacunación antitetánica adecuado el tétanos se observa esporádicamente y afecta casi siempre a:

- personas no vacunadas
- personas parcialmente vacunadas
- personas que han recibido la vacunación completa, pero que no mantienen una inmunidad suficiente con dosis de recuerdo de la vacuna (fallos en la adecuada profilaxis antitetánica).

Los ancianos son los más afectados. También es más frecuente en zonas cultivadas y rurales, climas cálidos, durante los meses de verano y en varones.<sup>67, 68</sup>

## 6.11 Complicaciones

Las más frecuentes son:

- Desnutrición
- Neumonitis
- Neumotórax, enfisema mediastínico como complicación de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Laceraciones en la boca o la lengua, los hematomas intramusculares o rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal.

- Fracturas vertebrales y de otros huesos por los espasmo
- Congestión visceral
- Hemorragia intracraneal (ocasionalmente).<sup>9, 10, 13, 14</sup>

## 6.12 Pronóstico

El tétanos moderado y grave (grados II y III) tiene una mortalidad, en los mejores centros, del 10-20%, siendo del 40-50% en países en vías de desarrollo y llegando hasta el 75% en otros países.

El Tétanos neonatal tiene una mortalidad del 50% en las dos primeras semanas de vida. La tasa de mortalidad es alta para los niños y personas de edad avanzada. Las heridas en sitios como la cabeza o la cara ofrecen mayor peligro que en el resto del cuerpo. Si la persona sobrevive la fase aguda de la enfermedad, la recuperación por lo general es completa.

Los episodios de hipoxia no corregidos ocasionados por el espasmo muscular, conducen al daño cerebral irreversible.

Algunos tipos de Tétanos tienen más gravedad, como el que sigue a una inyección intramuscular contaminada.

La estancia en urgencias suele ser larga, debido a la rapidez con la que ataca la toxina, con una media de 27 días, siendo frecuente estancias de 6-8 semanas y más en el grave.

El Tétanos constituye un indicador sanitario y socioeconómico del país, tanto su prevalencia como la mortalidad.<sup>16, 47</sup>

## CONCLUSIONES

El tétanos constituye un grave problema de salud pública de la mayoría de los países en desarrollo y en particular en Latinoamérica, en donde a pesar de la disponibilidad para llevar a cabo los programas de vacunación, la enfermedad continúa representando una causa importante de mortalidad.

La misma podría evitarse poniendo énfasis en las medidas profilácticas, como la vacunación activa y una correcta higiene.

Los encargados de los cuidados de salud deben revisar el estado de vacunación de todos los pacientes. Una vez instalado el cuadro clínico y hecho el diagnóstico, es imprescindible un adecuado seguimiento del paciente, requiriéndose de su internación en la Unidad de Terapia Intensiva. Puesto que el tratamiento no puede curar esta enfermedad, el mejor acercamiento es su prevención. El diagnóstico del tétanos clínico, basado en la anamnesis y la exploración física. El diagnóstico del tétanos es esencialmente clínico.

El tratamiento cubre tres aspectos: etiológico, fisiopatológico, sintomático. Es importante mencionar en cuestión a el tratamiento del tétanos, que aún se necesita mucha investigación acerca de la estructura de la neurotoxina formada por el *Clostridium tetani* que es la causante de la enfermedad y como se podría destruir su forma tridimensional que es la culpable de que no se pueda tener una cura a nivel del sistema nervioso; lamentablemente una vez que se presenta la enfermedad generalizada es muy difícil erradicarla, ocasionando la muerte de la persona por dificultad para respirar, debido a la rigidez de los músculos.

Esto debido a la falta de cultura médica necesaria sobre la vacunación, su importancia y la necesidad de que ésta siga aplicándose en nuestro país de manera gratuita.

El Cirujano Dentista en consulta puede encontrarse con pacientes que presentan uno de los síntomas característicos del tétanos que es el *trismus*, sin embargo se debe de estar bien informado sobre cuales son los diagnósticos diferenciales con el fin de detectar la enfermedad a tiempo y poder darle el tratamiento oportuno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. W. Pickering Jerry, B. Martins Thomas. *Comparison of a multiplex Flow Cytometric Assay with Enzyme- Linked Immunosorbent Assay for Quantitation of antibodies to tétanos, diphtheria and haemophilus influenzae Tipo b*. J. American Society for Microbiology Julio 2002, Vol.9 N.4 pp. 872- 876.
2. *Tetanus prophylaxis in the A & E department*. Journal of the Royal Society of medicine. March 2002, Vol.95, N.3 p.p. 113.
3. Dres. Galeno Aida, Bogado Norma, Doldan Oscar. *Manejo del tétanos neonatal en una unidad de cuidados intensivos pediátricos*. Arch. Argent. Pediatría, 2002;95(5) p.p. 317- 320.
4. Conyer Roberto, Sepulveda Jaime, Salvatierra Benito. *Factores asociados a la mortalidad por tétanos neonatal en el área rural de Jalisco*. Salud Pública en México. Mayo- Julio 2000 Vol.33, N. 3 p.p. 207- 214.
5. *La FDA acepta examinar la solicitud de registro de Pentacel nueva vacuna pediátrica combinada*. www.sanofipasteur.com Consultado en internet el 23- agosto- 2007 09:58.
6. *La vacunación y su importancia*. Boletín informativo farmacéutico 2005. Enero- Abril Vol.2 N.1 p.p. 2-8.
7. *Bases moleculares del tétanos y del botulismo*  
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=223697..>  
Consultado en internet el 23- Agosto- 2007 1:17 a.m.
8. Samuel S. Hsu. *Tétanos: Review* Journal de infección 2000. Vol. 5 N. 2. p.p. 1-9
9. Bardow J. L. *Daño al cerebro después de tétanos neonatal en un hospital rural en Kenia*. Tropical Medicine and international health. Abril 2001 Vol 6 N. 4 p.p. 305- 308.
10. Fernández Nilton José .*Incidencia y factores de riesgo para Neumonía Nosocomial en un paciente con tétanos*. Diciembre 2001. Vol. 33. N. 1 p.p 1842- 1846.



11. *Clostridium tetani* es una fosfolipasa produciendo bacterias. *Journal of clinica microbiology*. Abril 2005 Vol. 3 N. 4 p.p. 2024- 2025.
12. Arias Janeth, Barrera Alexander. *Evaluación de un medio de cultivo para la producción de toxina tetánica por C. tetani cepa Harvard*. Revista de la facultad de ciencias Pontificia Universidad Javeriana. Enero- Junio 2005. Vol. 10 N.1 p.p. 55-64.
13. Giuseppe Benitivoglio, Edilson Sacramento. *Ulceras crónicas y miasis como parte de la infección por tétanos*. Brazilian Journal of infectious Diseases. Diciembre 2001. Vol. 5 N. 6 p.p. 315- 321.
14. N. Rubira, M.A. Batasar. *Reacciones adversas por toxoide tetánico*. Journal Alergología e Inmunología Clínica. Abril 2000. Vol.14 N. 2 p.p.66-70.
15. *Seguridad de vacunas en prematuros*. Vaccine. Febrero 2007. Vol. 25 N.1 p.p. 1030- 1042.
16. Almiron, Monica. *El tétanos*. Revista de Posgrado de la VI a Cátedra de Medicina. Marzo 2005.
17. P. Cots. *Reacciones adversas a toxóide tetánico: pauta desensibilización y seguimiento clínico inmunológico*. Abril 2000. Journal Alergología e inmunología clínica. Vol. 14 N.2 p.p. 73-78.
18. *Bacterias anaerobias*. Genero bacteroides y clostridium 24- Agosto- 2007 11:08 p.m.
19. *La patogenicidad Clostridial*  
<http://textbookofbacteriology.net/clostridia.ttml>.  
Consultado en internet el 26-Agosto-2007 11:41 p.m. .
20. Kenneth Todar. *Tétanos en consulta de urgencia*. 2004. Revista Chilena de Cirugía 2004 Vol. 56 N.1 p.p.71-73.
21. Factores de riesgo para el tétanos neonatal en Uganda 2002- 2003.PubMed MMLUR. Abril 2006 Vol.28 N.1 p.p.25-33.
22. *Tétanos: una enfermedad a punto de olvidarla*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del 16 al 22 de Enero del 2005. Vol. 22 N.3
23. Breat, Juan. *Clostridios: No siempre malos bichos*. Abril 2006. Scielo Medicina Buenos Aires. Vol. 66 N.2 p.p. 467-471.

24. Drs. Torres Luis, Consentino Carlos. *Tétanos cefálico: reporte de dos casos*. Revista peruana de neurología 2000. Vol.5 N. 2 p.p.80-81.
25. Rivera Patricia, Santamaría Silvia. *Un caso de tétanos infantil asociado a una aguja contaminada*. Revista costarricense de ciencias médicas Diciembre 2001 . Vol.22 N. 3-4 p.p. 1-5.
26. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004. Vol 28 N.4 p.p. 81
27. *Aspectos prácticos para la aplicación del calendario de vacunación infantil de Extremadura*  
[www.disasterinfo.net/PEDSudamerica/leyes/leyes/suramerica/bolivia/salud/Plan\\_Nacional\\_Influenza.pdf](http://www.disasterinfo.net/PEDSudamerica/leyes/leyes/suramerica/bolivia/salud/Plan_Nacional_Influenza.pdf) .  
Consultado en internet el 27-agosto-2007. 12:58 p.m.
28. *Eliminación del tétanos neonatal*. Guía práctica 2ª edición. Publicación Científica y Técnica N.602. [www.paho-org](http://www.paho-org) 2005.
29. Gómez José Manuel. *Neurotoxina tetánica: características e importancia*. UNAB Abril 2000. Vol.2 N.4 p.p.1-7.
30. Muñoz Duarte, Gutierrez I., Arias J. *Evaluación del tiempo y temperatura de incubación en el proceso de toxificación de una toxina tetánica*. Universitas Scientiarum Enero- Junio 2002 . Vol. 7 N.1 p.p.1-8.
31. *Clostridium tetani generalidades*  
[http://bibmed.ucla.edu.ve/cgiwin/be\\_alex.exe?Nota=T070000059832/0&Nombredb=BM-UCLA](http://bibmed.ucla.edu.ve/cgiwin/be_alex.exe?Nota=T070000059832/0&Nombredb=BM-UCLA). .  
Consultado en internet el 04-Septiembre-2007 01:10 a.m.
32. *Tétanos, vacunas sí*  
[www.vacunasaep.org/advertencias.htm](http://www.vacunasaep.org/advertencias.htm).  
Consultado en internet el 04 Septiembre-2007 01:12 a.m.
33. Ormea Antonio, Ige Manuel, Torres Luis. *Manejo de tétanos complicado: énfasis en disautonomía parasimpática*. Bol. Soc. Perú. Medicina Interna 2000 9(2) 60-6 p.p.7-37
34. *Como actúan los bloqueadores neuromusculares 1ª parte*.  
<http://www.sua.org.ve/PDF/como%20%ACTUAN%20LOS%20NEURONA>

S CELULARES.pdf. Steinberg David. 04-09-2007. 01:51 a.m.

35. *Infecciones graves en el paciente quirúrgico.*

[www.academia.cat/societats/dolor/arxiu/infeccions05.pdf](http://www.academia.cat/societats/dolor/arxiu/infeccions05.pdf) Colilles C.

Consultado en internet el 24-10-2007 11:28 a.m.

36. *Modulación de la transducción de la señal asociada a receptores tirisina quinasa por el fragmento C terminal de la toxina tetánica en tejido nervioso.*

[http://www.tesisenxurxa.net/TESIS\\_UAB/AVAILABLE/TDX\\_031310175104//ico1de1.pdf](http://www.tesisenxurxa.net/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX_031310175104//ico1de1.pdf). Imane Chaib Oukadour.

Consultado en internet el 09-09-2007. 11:44 p.m.

37. Estructura y función del músculo Metabolismo muscular

[http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_9.html](http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_9.html) .

Consultado en internet el 09-09-2007. 11:49 p.m.

38. García Isis, Díaz Miriam, Gonzalez Rosa. *Obtención de la toxina tetánica a partir de hidrolizado de caseína de producción nacional.*

Revista cubana de Farcia Vol.30 N.1 Enero- Abril 2001 p.p.1-4

39. Rodríguez Evelyn, Gamboa María. *Baja frecuencia del Clostridium tetani en suelos de la meseta central de Costa Rica.* Revista Biomédica p.p. 234-236. Vol.8 N.4 Octubre-Diciembre 2001.

40. Dr. Bustamante Ricardo. *Bloqueadores neuromusculares despolarizantes.*H.U.A.P. Junio 2004 Vol.33 N.1 p.p.4-25.

41. *Las neurotoxinas en el tratamiento del dolor muscular*

[http://www.neurotoxininstitute.org/es/chapter\\_musclepain.asp](http://www.neurotoxininstitute.org/es/chapter_musclepain.asp)Ferrante F. Michel .

Consultado en internet el 19-09-2007. 11:50 p.m.

42. *Toxinas*

[http://www.sagangea.org/hojared\\_biologica/paginas/enferm%20X%20toxinas.htm](http://www.sagangea.org/hojared_biologica/paginas/enferm%20X%20toxinas.htm).

Consultado en internet el 19-09-2007. 12:43p.m.

43. <http://www.unap.cl/esmar/BioTecnología/clase13.pdf>. *Conceptos sobre patogenicidad bacteriana.*

Consultado en Internet el 12-08-2007. 10:34 p.m.

44. *Tetanos* [www.rxlist.com/cgi/generic/tettoxp.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/tettoxp.htm)-22k.

Consultado en internet el 21-09-2007. 02:39 a.m.

45. Drs. Grez Manuel, Gatica Eduardo, Ceroni Loreto. *Tétanos en consulta de urgencia. ¿Mito o realidad?* Revista chilena de cirugía. Febrero 2004. Vol. 56 N. 1 p.p.71-73.

46. *Enfermedades clostridiales*

[www.inta.gov.ar/bariloche/info/documentos/animal/salud/pa331.htm](http://www.inta.gov.ar/bariloche/info/documentos/animal/salud/pa331.htm)

Pino Disney, Sánchez Alfredo.

Consultado en internet el 24-10-2007 11:43 a.m.

47. Baldessar María, Da Silva Renata, Vargas Regina. *Trismus como primera manifestación de tétanos*. Archivos catarinenses de Medicina 2006 Vol.35 N. 6 p.p.14-26.

48. <http://ediciónmicro.usal.es/web/educativo/biblioteca/bibelectro.alu/documentos/micrpara/cap16/caphtm/cap1601.htm>. *Relación huesped bacteria* 23-09-2007 11:47 p.m.

49. *Alteraciones de la función mioneural*

[www.bbml.ucm.es/teach/biol/neuropatología\\_040403/alteraciones\\_mioneural.ppt](http://www.bbml.ucm.es/teach/biol/neuropatología_040403/alteraciones_mioneural.ppt).

Consultado en internet el 23-09-2007 11:47 p.m.

50. Cervantes Olivares Roberto. *Los miembros del género Clostridium la mejor o peor arma para el bioterrorismo*. Revista imagen veterinaria Marzo 2002. Vol.2 N.1

51. [www.geocities.com/mclovo/bacterias.doc](http://www.geocities.com/mclovo/bacterias.doc). *Cuadro de clostridios* 09-09-2007 12:34 p.m.

52. Hernández Francisco, Chavez Fernando. *Clostridium tetani, tétanos y su frecuencia en Costa Rica*. Revista costarricense de Medicina Diciembre 2001 Vol. 21 N. 3-4 p.p.1-6.

53. [www.fcv.unledu.ar/archivos/grado/catedras/bacteriología/información/clases/CLOSTRIDIUM06.ppt](http://www.fcv.unledu.ar/archivos/grado/catedras/bacteriología/información/clases/CLOSTRIDIUM06.ppt). *Género Clostridium*. 23-09-2007

12:15p.m.

54. *Factores determinantes de la acción patogénica del tétanos: capacidad lesional.*

[www.csicsif.es/andalucia/modules/mod\\_sanidad/documentos/060823\\_fea\\_temarios\\_boja.pdf](http://www.csicsif.es/andalucia/modules/mod_sanidad/documentos/060823_fea_temarios_boja.pdf).

Consultado en internet el 24-10-2007 11:51 a.m.

55. Rubin Emanuel. *Patología estructural, fundamentos clínicopaológicos en Medicina 4ª edición* . Edit. Mc Graw Hill Madrid España 2006.

p.p.366-377.

56. <http://www.exopol.com/index.html>. *Venenos toxinas y fármacos*. 21-09-2007. 10-23 p.m.

57. *Enterotoxemias y otras clostridiosis.*

<http://www.val.es/GruposInv/myco-val/veretes.htm>.

Consultado en internet el 09-09-2007 11:01p.m.

58. [www.bibliomed.com/vademecum/products.cfm?id=6259](http://www.bibliomed.com/vademecum/products.cfm?id=6259). *Tetanol vacuna antitetánica.*

Consultado en internet el 24-10-2007 11:52

59. Schiavo Gianpietro. *Neurotoxinas afectando neuroexcitosis*. Revista de fisiología. Abril 2000. Vol.8 N.2 p.p.717-766.

60. Aleph A., García Juan. *Neurotoxinas entre la muerte y el extasis.*

Revista la ciencia y el hombre Vol.20 N. 1 p.p.1-5

61. *Toxina frente a depresión*

[http://www..abc.es/hemeroteca/historico062005/abc/sociedad/toxina-frente-a-depresión\\_204293579382.html](http://www..abc.es/hemeroteca/historico062005/abc/sociedad/toxina-frente-a-depresión_204293579382.html).

Consultado en internet el 09-09-2007 12:01.

62. Betancourt Adelfa de Manrique. *Epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles*. Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría. 2000 Vol. 63 N. 3

63. Brüggemann Holger, Baumer Sebastian. *La secuencia del C. tetani, y genoma causal de la enfermedad*. PNAS Junio 2003 Vol.100 N.3

p.p. 1316-1321.

64. Qazi Omar, Sesordic Dorothea, Tierney Robert. *La reducción de la actividad obligatoria de gangliósidos del fragmento Hc del tétanos constituye inmunogenicidad: implicaciones para el desarrollo de vacunas*. IAI Agosto 2006 Vol. 74 N.8 p.p.4884-489.
65. Plonde Lucile, Seguin Delphine, Badin Marie-Anne. *Características moleculares del C. tetani filtrada por electroforesis*. AEM Septiembre 2005 Vol.71 N.9 p.p.5604-5606.
66. Ana María Evangelista. *Neurotoxicidad y comportamiento del sistema nervioso*. RDCTACH 2000 Vol.7 N.38 p.p.1-8
67. <http://revista.seaic.es/abril00/p.p.45-47-pdf>. *Vacunación antitetánica*. 22-08-2007 10:56 p.m.
68. *Tétanos cefálico a propósito de disfunción mandibular*. Revista de emergencias 2001. Vol.13 N.1 p.p. 392-396.
69. Harrison Tinsley. *Medicina interna* 16ª edición. Editorial Mc Graw Hill Vol.1 España 2006 p.p. 939-942
70. *Megaesófago y hernia de hiato exofágico asociados al tétanos*. Revista FZVA 2006 Vol.13 N.2 p.p.74-82
71. Moreno M.C., López Amat. *Reacciones adversas producidas por vacunas*. Revista alemana de inmunología clínica 2005 5(20) p.p.74-82.
72. Dr. Del Brutto Oscar. *Aspectos prácticos de las infecciones bacterianas del SNC*. Sociedad Neurológica Ecuatoriana 2002 Vol.11 N.1-2 p.p.1-4.
73. Imagen tridimensional *Physiol* 2000 80:(3) 717-766-
74. Liebana J. *Microbiología oral*. 2ª edición. Editorial Mc Graw Hill. España 2002.p.p.311
75. Robbins Stanleys. *Manual de patología estructural y funcional* 6ª edición. Editorial Mc Graw Hill. España 2002. p.p.202-203.
76. Piedrola G. *Medicina preventiva y salud pública*. 9ª edición Editorial Salvat España 2001 p.p. 584-590.

77. *Imagen* *bacilo*  
<http://wwwweb.usual.es/emgarsan/enlacesmicrobiología/contactoxígeno0%atlas.htm>.

Consultado en internet el 09-10-2007 08:37 p.m.

78. *Imagen* *risa* *sardónica*.

[http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://coli.usal.es/Web/educativo/ABYDL/obstetricas/21\\_12.gif&imgrefurl=http://coli.usal.es/Web/educativo/ABYDL/obstetricas/obstetricas.htm&h=200&w=269&sz=41&hl=es&start=2&tbnid=\\_B7aYnLfi0fc5M:&tbnh=84&tbnw=113&prev=/images%3Fq%3Drisa%2B%2Bsardonica%2Btetanos%26gbv%3D%26svnum%3D10%26hl%3Des%26sa%3DG0](http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://coli.usal.es/Web/educativo/ABYDL/obstetricas/21_12.gif&imgrefurl=http://coli.usal.es/Web/educativo/ABYDL/obstetricas/obstetricas.htm&h=200&w=269&sz=41&hl=es&start=2&tbnid=_B7aYnLfi0fc5M:&tbnh=84&tbnw=113&prev=/images%3Fq%3Drisa%2B%2Bsardonica%2Btetanos%26gbv%3D%26svnum%3D10%26hl%3Des%26sa%3DG0)

Consultado en internet 8:06p.m. 09-10-2007.

79. *Imagen neurotransmisor* [caibco.ucv.ve/.../neurociencias/sinápsis.htm](http://caibco.ucv.ve/.../neurociencias/sinápsis.htm)  
09-10-2007 09:12 a.m.

80. *Ciclo acetilcolina* [www.anestesianet.com/unal/rnm.htm](http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm)  
Consultado en internet el 09-10-2007 09:26 a.m.

81. *Genesis del espasmo* [coli.usal.es/.../artículos/art16/articulo16.htm](http://coli.usal.es/.../artículos/art16/articulo16.htm).  
09-10-2007 10:45 a.m.

82. *Corte de la sinaotobrevina*  
[coli.usal.es/.../artículos/art16/articulo16.htm](http://coli.usal.es/.../artículos/art16/articulo16.htm).  
Consultado en internet el 09-10-2007 10:45 a.m.

83. *Cuadro hecho por Leticia Pérez Cruz*

84. *Transporte retroaxonal* <http://servet.vab.e/neurociencias/fichas/jose-Aguilera.html> 09-10-2007

85. *Sinapsis*  
[http://omega.ilce.edu.mx.3000/sities/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/see\\_9.html](http://omega.ilce.edu.mx.3000/sities/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/see_9.html)

Consultado en internet el 09-10-2007.

86. <http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm> *Unión neuromuscular*.  
*Consultado en internet* 01:36 a.m. 24-10-2007

87. Vn Holde Mathews. *Bioquímica* 3ª edición. Editorial Adison Wesley. Madrid 2006.p.p. 876-898.