



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Tétanos. Pasado, presente y futuro de la toxina
tetánica**

Autor: Beatriz Plá Pérez-Seoane

Tutor: Rebeca María del Mar Alonso Monge

Fecha: Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
OBJETIVOS	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
1. Características de <i>Clostridium tetani</i> (4,5).....	4
2. Enfermedad del tétanos	5
2.1 Clasificación y síntomas	5
2.2 Diagnóstico	6
2.3 Epidemiología	7
3. Toxina tetánica	8
3.1 Estructura molecular	8
3.2 Interacción fragmento H _C de TeTx con el tejido nervioso	9
3.3 Mecanismo de acción	9
4. Abordaje terapéutico del tétanos	10
4.1 Prevención	10
4.2 Tratamiento	13
5. Nuevas aplicaciones de la toxina tetánica	14
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

El tétanos es una enfermedad de afectación mundial que ha sido ampliamente estudiada a lo largo de la historia por sus elevadas tasas de mortalidad. Esta enfermedad se produce por la acción de la toxina tetánica, una exotoxina bacteriana con capacidad de afectación del sistema nervioso del huésped. La toxina actúa impidiendo el cese de liberación de acetilcolina por parte de las motoneuronas y generando continuas contracciones musculares. Estas continuas contracciones hacen del tétanos una enfermedad muy dolorosa para el paciente.

Actualmente el tétanos puede prevenirse mediante vacunación y existe tratamiento para la enfermedad efectivo. El interés de la toxina tetánica ha sobrepasado el hecho de que cause una enfermedad potencialmente mortal, y ahora se investiga el uso de una de sus subunidades como posible tratamiento y profilaxis de ciertas enfermedades neurodegenerativas.

ABSTRACT

Tetanus is a worldwide disease that has been widely studied throughout history due to its high mortality rates. This disease is caused by the action of tetanus toxin, a bacterial exotoxin which is able to affect the nervous system of the host. The toxin acts preventing the stoppage of acetylcholine release by the motor neurons and generating continuous muscle contractions. These continuous contractions make tetanus a very painful illness for the patient.

Currently tetanus can be prevented by vaccination and there is an effective treatment for the disease. The interest of tetanus toxin has surpassed the fact that it causes a life-threatening disease, and the use of one of its subunits is now being investigated as a possible treatment and prophylaxis of certain neurodegenerative diseases.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre la toxina tetánica y la enfermedad que produce. En primer lugar se hablará del microorganismo causante de la enfermedad, es decir de *Clostridium tetani*, así como de las principales características, síntomas, epidemiología y clasificación del tétanos. Tras esto se explicará la estructura del principal factor de virulencia de *C. tetani*, es decir de la toxina tetánica, así como su interacción con los receptores del tejido nervioso y su mecanismo de acción. Una vez entendido cómo actúa la toxina, se procederá a la revisión del abordaje terapéutico del tétanos, tanto la manera de prevenirlo, como la manera de tratarlo una vez un individuo se ha infectado.

Por último se explorarán las distintas potenciales aplicaciones de la subunidad no toxigénica de la toxina en la medicina moderna. Dentro de estas aplicaciones se dará especial importancia a la línea más potente de investigación, es decir a la de agente neuroprotector.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cuerpo humano se encuentra expuesto constantemente a microorganismos del ambiente que le rodea. Mientras algunos de ellos son beneficiosos para el hospedador creando una barrera de defensa y mejorando su estado de salud, otros son microorganismos patógenos capaces de causar enfermedades.

Algunos patógenos, como bacterias u hongos, son capaces de generar sustancias tóxicas (toxinas) que alteran y dañan los tejidos. A esta habilidad se la denomina toxigenicidad. La toxigenicidad junto con la invasividad son dos claras características que ha de poseer un microorganismo para considerarse patógeno (1).

Las toxinas bacterianas son factores de virulencia que pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- **Endotoxinas:** son componentes estructurales de los microorganismos que tienen un efecto tóxico importante en el hospedador. La endotoxina más conocida es el lipopolisacárido (LPS) característica de la membrana externa de bacterias Gram -. Estos LPS se componen del polisacárido O en el exterior y responsable de que el compuesto sea soluble, el núcleo y el lípido A en el interior (anclado a la membrana externa de la pared de las bacterias Gram -), principal causante de los efectos tóxicos (Figura 1). Las endotoxinas estimulan distintas células provocando la secreción de citocinas pro-inflamatorias, unas proteínas y glicoproteínas encargadas de la regulación fisiológica a nivel inflamatorio e inmunitario (2). Las citoquinas proinflamatorias actúan como pirógenos endógenos, provocan fiebre acompañada de otros síntomas como diarrea, vómitos, e incluso en los casos más graves, muerte por choque hemorrágico (3). Algunas de las endotoxinas más estudiadas son las de *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia*.

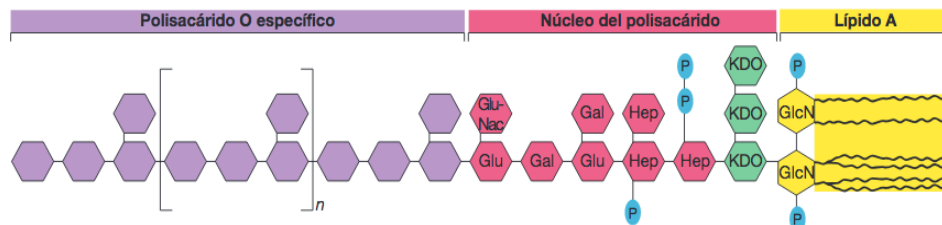


Figura 1. Estructura del polisacárido de las bacterias Gram - (3)

- **Exotoxinas:** de naturaleza proteica son liberadas por el patógeno durante su etapa de crecimiento y pueden diseminarse por el organismo. A su vez las exotoxinas pueden dividirse en:

- **Superantígenos:** antígenos proteicos que provocan una gran estimulación inespecífica de los linfocitos T generando una fuerte liberación de citoquinas e inflamación sistémica. Un ejemplo de enfermedad causada por un superantígeno es el shock séptico producido por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de TSST-1.
- **Citotoxinas:** conocidas también como toxinas alteradoras de membrana, provocan la lisis y muerte de la célula huésped. En función de la célula que destruyan se pueden encontrar hemolisinas, leucocidinas... Por ejemplo los hemolisinas de *Streptococcus pyogenes*.
- **Toxinas A-B:** compuestas por 2 subunidades. La subunidad A es la que posee actividad enzimática y penetra en el interior de la célula gracias a la interacción

producida por la subunidad B con los receptores de las células diana. La mayoría de las exotoxinas tienen una estructura de este tipo. En el presente trabajo se procederá a la revisión de las diversas facetas de la toxina tetánica, la cual pertenece a este tipo de toxinas (1,3).

Otra clasificación posible de las toxinas bacterianas es en función del órgano sobre el que van a realizar su acción:

- Enterotoxinas: actúan sobre la mucosa intestinal y provocan una gran secreción de líquidos al lumen intestinal, lo que a su vez desemboca en una diarrea.
- Citotoxina: actúan sobre diferentes tipos de células.
- Neurotoxina: actúan sobre el sistema nervioso central o periférico. La toxina tetánica pertenece a este grupo de toxinas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Características de *Clostridium tetani* (4,5)

Clasificación	Bacilo Gram + de la familia <i>Clostridiaceae</i>	Metabolismo	Anaerobio estricto y catalasa negativo
Tamaño	1,5-20 x 0,3-2µm	Apariencia	Bacilo con endospora terminal esférica "Palillos de tambor"
Reservorio	Suelo, humanos, equinos, bovinos y cánidos	Movilidad	Flagelos peritricos aunque algunas cepas inmóviles
Esporas (formas de resistencia)	Resistentes al calor y mayoría de antisépticos	Hospedadores	Humanos y animales
Supervivencia	Espora puede sobrevivir durante años y seguir siendo infecciosa	Vías de infección	Parenteral y mucosas
Transmisión	<ul style="list-style-type: none"> • Inoculación accidental con elementos punzantes contaminados • Mordeduras de animales • Contacto de heridas con objetos contaminados 	Propagación	Heces de animales herbívoros (gran importancia del caballo)
Distribución geográfica	Mundial	Imagen	 <p style="text-align: center;">*</p>

*Figura 2. Morfología de *C. tetani* (6)

2. Enfermedad del tétanos

El tétanos es una enfermedad bacteriana grave que cursa con afectación del sistema nervioso. Se produce por la liberación de la toxina tetánica por parte de *C. tetani* y puede llegar a ser mortal si no se previene y trata correctamente.

2.1 Clasificación y síntomas

- ❖ **Localizado:** no se produce la migración de las esporas por lo que la afectación de los músculos solo sucede alrededor de la herida. Puede preceder al tétanos generalizado y los síntomas pueden durar hasta meses pero finalmente desaparecen sin consecuencias. La mortalidad de este tipo de tétanos es menor del 1% (7).
- ❖ **Cefálico:** es una modalidad de tétanos localizado que se produce cuando *C. tetani* se introduce en el cuerpo mediante heridas en la cabeza, cara, ojos, oídos o cuello. El periodo de incubación es corto, de alrededor de 1-2 días y entre sus síntomas se encuentra la afectación de los nervios craneales III, IV, VI, IX, X y XII (7) por lo que aparece:
 - Desviación de la mirada
 - Trismo
 - Risa sardónica
 - Parálisis espástica de músculos faríngeos y lengua

La duración de la enfermedad varía entre días y meses, y aunque el pronóstico suele ser fatal, si el enfermo consigue sobrevivir no tendrá secuelas neurológicas.

- ❖ **Generalizado (7):** es la forma más común de tétanos y tiene un periodo de incubación de 3-21 días. Los síntomas característicos de esta enfermedad son:
 - Disfagia
 - Cefalea
 - Fiebre y sudoración
 - Convulsiones intensas y repentinas
 - Dolor: los pacientes permanecen plenamente conscientes durante cada convulsión y contracción, ya que los nervios sensitivos no se ven afectados por la toxina tetánica.
 - Trismo: cierre intenso de la boca debido a la contracción mantenida de los músculos maseteros.
 - Risa sardónica: denominada así por la aparición de un gesto parecido al que se hace al reír. Se produce por la involuntaria contracción de los músculos de la cara.
 - Opistótonos (Figura 3): postura característica de los infectados por *C. tetani*. La contracción de los músculos lumbares, abdominales, de los muslos y de la cadera hace que el paciente adquiera esa postura arqueada característica por la que solo se apoya por los pies y la cabeza. A medida que avanza la enfermedad, los espasmos que comienzan siendo breves y con periodos de reposo, se hacen mantenidos.
 - Asfixia y obstrucción de las vías respiratorias: por la contracción de músculos laríngeos y del cuello.

Figura 3. Opistótonos de un paciente con tétanos (8)



- ❖ **Neonatal:** la forma más peligrosa de la enfermedad puesto que es la que más víctimas deja al año. Es un tipo de tétanos que apenas aparece en países desarrollados pero que en los subdesarrollados es muy frecuente. Las condiciones antihigiénicas de los partos, así como el uso de materiales e instrumentos no esterilizados, hace que *C.tetani* pueda infectar al recién nacido a través del cordón umbilical (7,5). El tétanos neonatal tiene algunos síntomas característicos:
 - Pérdida de la capacidad de succión o amamantar del lactante a los 3-28 días de vida.
 - Disminución de los movimientos o parálisis
 - Cara de enfado con boca de carpa
 - Espasmo laringoglótico que puede producir broncoaspiración. Esto deriva en la aparición de enfermedades pulmonares como neumonía y hemorragias pulmonares que pueden causar la muerte del lactante.

- ❖ **Materno:** aquel que se produce durante el embarazo o en las 6 semanas tras el parto.

2.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad del tétanos se realiza a partir de la clínica del paciente, es decir, a partir de sus síntomas. La base de la aparición de la enfermedad es la presencia de una herida probablemente contaminada (5). Aún así, puesto que el periodo de incubación de la enfermedad varía entre 3 y 21 días, puede darse el caso de que la herida por la que penetró el microorganismo se encuentre cerrada. La enfermedad no ha de descartarse por tanto por no encontrar el punto de entrada de *C. tetani*, puesto que la aparición de hipertonia con dolorosas contracciones musculares es más que suficiente para diagnosticar la enfermedad.

Las pruebas de laboratorio y de imagen pueden ser de ayuda para descartar otras enfermedades, pero no son útiles para la confirmación de la presencia de *C. tetani*. Se puede realizar un diagnóstico diferencial (9) con otras posibles patologías con sintomatología parecida:

- Rigidez de nuca: presente en procesos de meningitis. Se deberá realizar una punción lumbar que resultará normal en el caso de que el paciente tenga tétanos y que será patológica en el caso de encontrarse ante un cuadro de meningitis.
- Contracciones intermitentes y crónicas: presentes también en la rabia. El paciente con rabia carece de trismos y presenta antecedentes de mordedura con animal.

- Triquinosis: da lugar a un cuadro parecido pero difiere en el antecedente de una ingesta de carne de cerdo poco cocida y la aparición de eosinofilia y serologías positivas.
- Pseudotétanos: producido por fenotiacinas y metoclopramida y que se diferencia del tétanos por un claro antecedente de administración de dichos medicamentos.
- Envenenamiento por estricnina: caracterizado por tener una mayor intensidad en las extremidades, una falta de rigidez en periodos interparoxísticos y una elevación de la presión sanguínea

2.3 Epidemiología

El tétanos es una enfermedad de afectación mundial. La OMS estableció en 1989 el objetivo de la desaparición del tétanos neonatal y materno. En 1988 esta enfermedad suponía un total de 778.000 muertes de recién nacidos en su primer mes de vida. En 2015, las muertes por tétanos neonatal habían descendido a 34.000, es decir, un 96% con respecto a 1988. A pesar del objetivo planteado por la OMS, en abril de 2018, aún había 14 países que no habían logrado la eliminación del tétanos neonatal y materno (10).

Pese a distribuirse de forma global, el tétanos es una enfermedad considerada rara en los países desarrollados, puesto que las medidas higiénico-sanitarias y de prevención contra la misma están actualmente muy desarrolladas. No obstante, los movimientos antivacunas suponen un peligro en cuanto a la reaparición de estas enfermedades tan controladas en países del primer mundo. Prueba de esto es el caso de un niño de 6 años no vacunado de Oregón, EEUU, que se infectó de tétanos en 2017 tras haberse hecho una herida jugando en una granja. Este episodio no solo supuso un gran dolor al infante durante 57 días de hospitalización, sino que el tratamiento también costó una gran suma de dinero a los padres del mismo (811,929\$) (11).

A nivel nacional, el tétanos es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO), debiéndose notificar cada caso probable o confirmado al Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III (CNE) a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). El CNE obliga a la notificación diferenciada entre casos de tétanos y tétanos neonatal, y en el caso de producirse algún caso de tétanos neonatal, deberá llevarse a cabo una investigación sobre las circunstancias del parto y los servicios hospitalarios implicados. El CNE informará al European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y a la OMS de los casos registrados de ambas enfermedades a través de RENAVE durante el año anterior (12).

El último informe de situación realizado por el Instituto Carlos III data de 2017 y en el se explica la evolución de la enfermedad en España hasta el año 2015. Los grupos de edad afectados por el tétanos en España fueron los de más de 65 años. De los casos producidos, y de los que se dispone información, tan solo 1 persona había recibido todas las dosis de vacunación recomendadas. Cabe destacar un caso de tétanos neonatal en Melilla en 2006. Fue un caso aislado, en un parto domiciliario en Marruecos y sin información acerca de la vacunación de la madre (13).

Actualmente, la cobertura vacunal de la población española es muy alta y las tasas de incidencia y mortalidad por tétanos en España han descendido de manera exponencial.

Figura 4. Casos de tétanos y coberturas con primovacuna de DTP/DTPa. España, 1985-2015 (13).

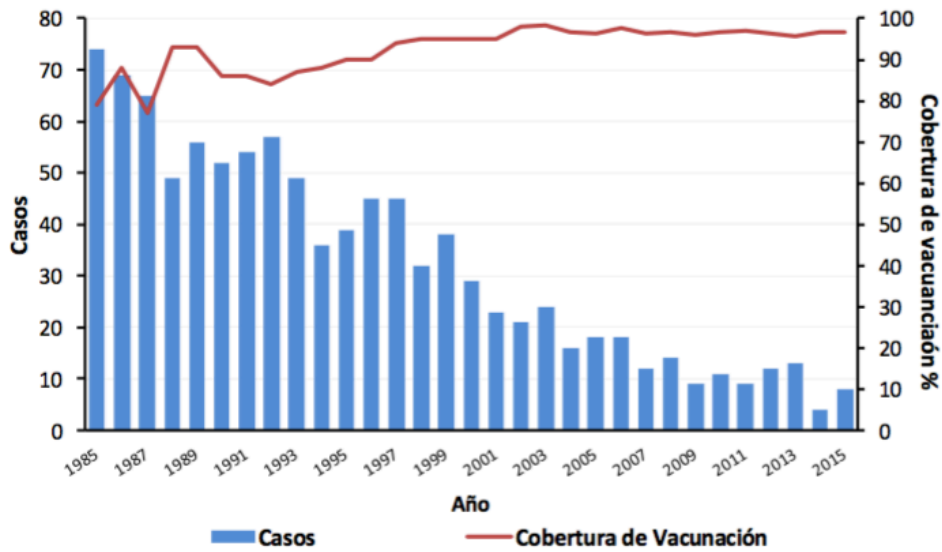
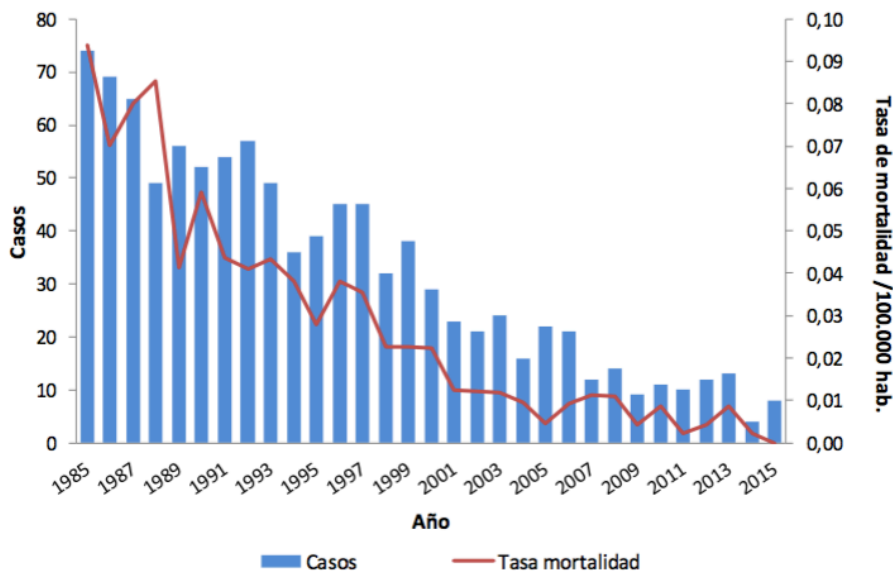


Figura 5. Casos de tétanos y tasa de mortalidad (defunciones /100.000 habitantes). España, 1985-2015 (13).



3. Toxina tetánica

Clostridium tetani produce dos toxinas bien diferenciadas. La tetanolisina es capaz de producir cierta hemólisis en placas de agar sangre cuando se encuentra bajo condiciones de anaerobiosis, es decir, en su forma activa. No se ha demostrado que esta toxina tenga gran importancia patogénica. La tetanospasmina o toxina tetánica (TeTx) es una neurotoxina extremadamente potente capaz de causar la parálisis espástica característica del tétanos.

3.1 Estructura molecular

El proceso de síntesis de la TeTx que se va a contar a continuación es similar para todas las toxinas del género *Clostridium* (CNTs). *C. tetani* sintetiza una cadena polipeptídica precursora de la toxina con aproximadamente 150 kDa de peso molecular. Esta cadena es hidrolizada por unas endoproteasas bacterianas o del huésped originándose dos cadenas polipeptídicas unidas por un enlace disulfuro intramolecular. La reducción de dicho puente da lugar a dos cadenas denominadas L o ligera y H o pesada. Por un lado, la cadena L situada

en el extremo N-terminal y con aproximadamente 50 kDa de peso, es responsable de la toxigenicidad sobre la neurosecreción. Por otro lado, la cadena H situada en el extremo C-terminal con 100 kDa, es la responsable de la unión específica a los receptores del tejido diana (14,15).

La cadena H se escinde gracias a la acción de la papaína dando lugar a dos fragmentos de 50 kDa cada uno. El fragmento H_C será el encargado de la unión de la TeTx de manera específica al receptor y la internalización de la misma en la célula diana. El fragmento H_N permite el paso de la cadena L hacia el lumen celular (14).

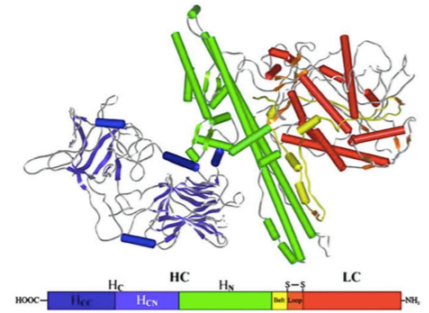


Figura 6. Estructura tridimensional de la TeTx (15)

3.2 Interacción fragmento H_C de TeTx con el tejido nervioso

La interacción de la toxina con los receptores de las células del tejido nervioso ha sido ampliamente estudiada y abalada tanto por ensayos de *binding* como por análisis tanto *in vitro* como *in vivo*. Una de las características claves que ha de tener la neurona es la presencia de gangliósidos. La toxicidad de la TeTx está directamente relacionada con la unión de la misma tanto a residuos de lactosa o galactosa, como a gangliósidos. Algunos estudios han mostrado que las neuronas primarias de la médula espinal pueden volverse insensibles a TeTx tras ser tratadas con un inhibidor de la ceramida sintasa implicada en la síntesis de gangliósidos; y que dicha sensibilidad a la toxina podría recuperarse tras adicionar gangliósidos exógenos.

Actualmente se estudia un modelo de receptor dual para la TeTx. Se ha observado *in vitro*, que tras tratar líneas neuronales con una proteasa, la afinidad de la unión de la TeTx disminuye en gran medida. Esto supondría que un receptor proteico podría intervenir en este proceso. La teoría del receptor dual supone la existencia de un mecanismo escalonado que consta de dos pasos (Figura 7). En un primer momento la TeTx se une con su fragmento H_C a los gangliósidos y se acumula en la superficie de la membrana neuronal. Tras esto, la toxina difunde lateralmente por la membrana hasta encontrarse con el receptor proteico, sensible a proteasas, que permite la endocitosis de la toxina.

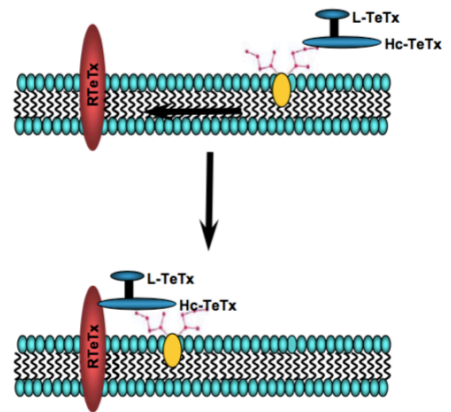


Figura 7. Interacción de la TeTx con su receptor en la membrana neuronal (14)

3.3 Mecanismo de acción

El proceso normal de relajación de los músculos está mediado por la liberación de glicina por parte de las interneuronas inhibitorias. La glicina bloquea la excitación en las neuronas motoras por un mecanismo de acción similar al GABA. La glicina se une a su receptor GlyR y da lugar a una hiperpolarización por aumento de la concentración intracelular de cloro (16). Al encontrarse la interneurona bloqueada, no puede liberar acetilcolina en la placa motora y por lo tanto, la contracción muscular se frena.

La neurotoxina tetánica actúa sobre las interneuronas inhibitorias del sistema nervioso central situadas en la médula espinal. Esta unión es altamente específica y potente puesto que las interneuronas poseen gran cantidad de gangliósidos (14,3). Al encontrarse unida la TeTx, no se produce la liberación de glicina por parte de las interneuronas, y por lo tanto la acetilcolina sigue liberándose de manera descontrolada por parte de las neuronas motoras. Esto supone una continua contracción de los músculos conocida como parálisis espástica convulsiva. En la medida que esto afecte a los diferentes músculos, se producirán los diferentes síntomas, incluyendo muerte por asfixia.

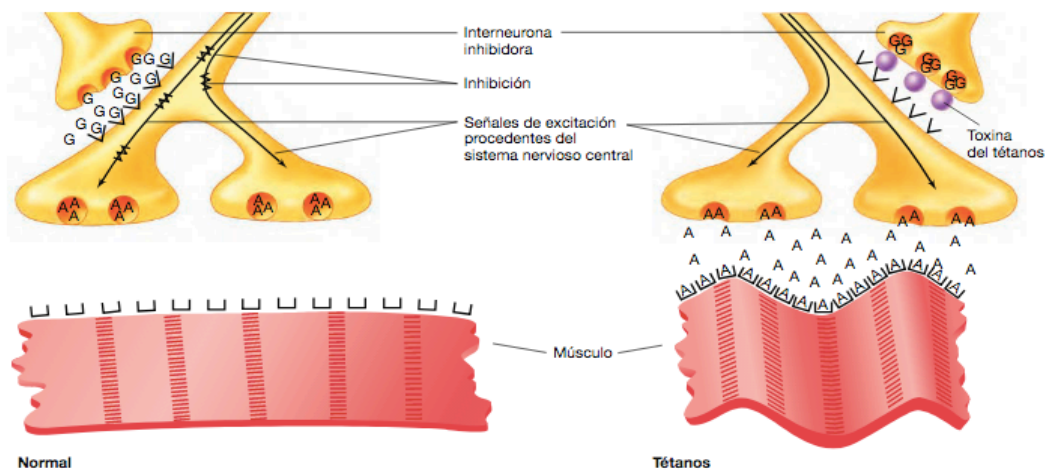


Figura 8. Mecanismo de acción de la TeTx (3)

4. Abordaje terapéutico del tétanos

4.1 Prevención

La inmunidad es el “estado de resistencia, natural o adquirida, que poseen ciertos individuos o especies frente a determinadas acciones patógenas de microorganismos o sustancias extrañas” (17). Al hablar de una enfermedad infecciosa como es el tétanos, es inevitable hablar del estado de inmunización de un individuo.

El tétanos es una enfermedad prevenible mediante vacunación y profilaxis de las heridas tetanígenas. Para generar esa inmunidad en las personas frente al tétanos se utilizan mecanismos de inmunización artificial tanto activos como pasivos.

La inmunización activa se realiza mediante las vacunas. Al vacunarse se genera memoria inmunológica que supone que, en posteriores exposiciones, el individuo esté preparado para eliminar el microorganismo patógeno y se evite el desarrollo de la enfermedad que este origina (18). La vacuna antitetánica es una vacuna inactivada compuesta por el toxoide o anatoxina, que se puede encontrar de dos maneras: adsorbido en sales de aluminio y líquido. Los títulos de anticuerpos son más elevados cuando se utiliza el toxoide adsorbido y se prolongan más en el tiempo, lo que hace que este sea el adecuado para realizar la vacunación (12).

La obtención del toxoide tetánico purificado está ampliamente descrita en las Farmacopeas (19,20). Para realizarla se utilizan cepas de procedencia e historia documentadas y que hayan demostrado ser altamente toxigénicas. Se utilizará el sistema de lote semilla para obtener lotes de cepas de trabajo a partir de un lote maestro. *C. tetani* será cultivado en un medio líquido adecuado tanto para el crecimiento de la bacteria como para la buena producción de la toxina. Tras el periodo de incubación se comprobará la pureza de cada cultivo, para lo que se realizará un examen microscópico de frotis teñido, inoculación en

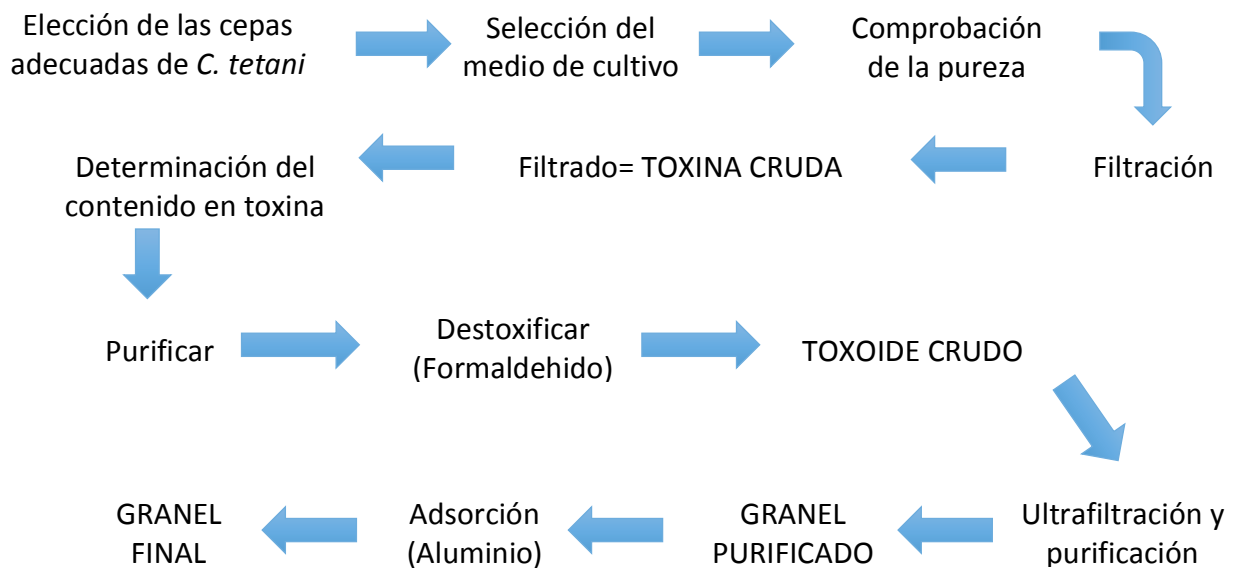
medios de cultivo adecuados o cualquier otro método que se considere apropiado. Aquellas cosechas que se hayan contaminado deberán ser desechadas. El medio que contiene la toxina será colectado de manera aséptica y se deberá determinar el contenido de la misma (Lf/mL) para comprobar la consistencia de la producción. Para la preparación del granel se podrán mezclar todas las cosechas/cepas individuales que cumplan los criterios. A continuación se procede a la filtración para separar masa bacteriana de medio de cultivo; paso que puede ser facilitado por una centrifugación.

Tras haber filtrado, ya se tiene la toxina cruda en el sobrenadante del cultivo. Antes de proceder a la destoxificación, se utiliza la prueba de floculación para determinar el contenido en toxina. Este debe ser preferiblemente, igual o mayor a 40 Lf/mL. Siempre que se pueda, es preferible purificar la toxina cruda previo a la destoxificación para evitar posibles productos sensibles que produzcan reacciones adversas en humanos. La destoxificación se llevará a cabo con formaldehído, aunque se pueden añadir lisina o glicina para evitar la reversión de la misma mediante la creación de enlaces cruzados entre moléculas de toxina. El resultado de este proceso de destoxificación será el toxoide crudo, que deberá someterse a un proceso final de ultrafiltración antes de la última purificación por fraccionamiento con sulfato de amonio, diálisis, gel de filtración... Finalmente se determinará el contenido en formaldehído libre que queda tras la destoxificación y la purificación, que debe ser menor al 0,02% (mv). Los preparados a granel se considerarán potencialmente tóxicos hasta que no se realicen los ensayos de toxicidad específica pertinentes.

El toxoide tetánico crudo tras ser filtrado y purificado, se corresponde con el denominado granel purificado y deberá cumplir con los siguientes requisitos para poder utilizarse como granel final: esterilidad, pureza antigénica, toxicidad específica y reversión de la toxicidad.

El granel final se obtendrá por adsorción de un soporte mineral como el fosfato de aluminio hidratado o hidróxido de aluminio con el toxoide purificado a granel. La adición de conservantes está permitida, a excepción del fenol que puede afectar a la actividad antigénica. La vacuna final se deberá distribuir de manera aséptica en envases estériles.

Figura 9. Esquema de la obtención del toxoide tetánico purificado



En cuanto a la vacunación infantil, el Comité Asesor de Vacunación de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda la administración obligatoria de la vacuna antitetánica en 5 dosis espaciadas en el tiempo. Las dosis de primovacunación a los 2 y 4 meses serán seguidas de las dosis de refuerzo a los 6 meses, 6 y 12-14 años (21).

La vacunación en adultos debe mantenerse actualizada para controlar las infecciones inmunoprevenibles. Para la inmunización frente al tétanos en adultos en la Comunidad de Madrid se utiliza la vacuna Td que incluye el componente tetánico y diftérico (22). Antes de iniciar la vacunación se debe comprobar el estado de vacunación del individuo:

- Pacientes con las 5 dosis administradas: correctamente vacunados. Si se vacunaron en la adolescencia o infancia, sería recomendable poner una dosis de recuerdo a partir de los 60 años.
- Pacientes vacunados incorrectamente: continuar con las pautas de vacunación hasta completar las 3 dosis de primovacunación y seguir con las dosis de recuerdo.
- Pacientes no vacunados: iniciar la siguiente pauta de vacunación:

Tabla 1. Pauta de vacunación frente a tétanos en población adulta no vacunada (22)

1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	1ª recuerdo (4ª dosis)	2ª recuerdo (5ª dosis)
Lo antes posible	≥ 1 mes tras la 1ª dosis	≥ 6 meses tras la 2ª dosis	Hasta 10 años (mínimo 1 año tras 3ª dosis)	Hasta 10 años (mínimo 1 año tras 4ª dosis)

Existe otra forma comercializada del toxoide tetánico en la vacuna dTpa. Esta presentación tiene como objetivo fundamental la inmunización de la población frente a la tosferina. Todas las vacunas frente a *Bordetella pertussis* que se encuentran en el mercado actualmente en España van combinadas con los toxoides tetánico y diftérico, y suelen estar recomendadas para grupos de riesgo y embarazadas entre la 28-36 semanas de gestación (22).

Los mecanismos de inmunización pasiva se basan en la utilización de anticuerpos (inmunoglobulinas) para prevenir o tratar enfermedades infecciosas o exposiciones a toxinas. Pese a que la administración de inmunoglobulinas (Ig) puede ser realizada previa a la exposición, estas no desencadenan memoria inmunológica y por lo tanto la protección frente al antígeno no será duradera (23).

La antitoxina tetánica fue una de las primeras en descubrirse y, pese a que en sus comienzos se obtenía de suero equino, actualmente se dispone de inmunoglobulina humana tetánica (IGT), que ha reducido la probabilidad de reacción adversa. Esta IGT se obtiene del plasma de adultos inmunizados con el toxoide tetánico (24,25).

La IGT se utiliza en la profilaxis de heridas teniendo en cuenta el estado de vacunación del paciente y las características de la herida. Se podrán considerar heridas potencialmente tetanígenas aquellas en las que se pueda haber generado un ambiente de anaerobiosis, véase: ulceradas, mordeduras, punzantes... En el caso de que haya que administrar tanto Td como IGT deberán ser en diferentes lugares.

Tabla 2. Profilaxis antitetánica en heridas (25,22)

Antecedentes de vacunación	Herida limpia		Herida potencialmente tetanígena	
	Vacuna (Td)	IGT	Vacuna (Td)	IGT
< 3 dosis o desconocida	Completar primovacunación	No	Completar primovacunación	Sí
3 o 4 dosis	No, excepto si hace más de 10 años de la última dosis, en cuyo caso se administra una dosis	No	No, excepto si hace más de 5 años de la última dosis, en cuyo caso se administra una dosis	No
5 o más dosis	No	No	No, excepto si hace más de 10 años de la última dosis, en cuyo caso se administra una dosis en función de la herida	No

4.2 Tratamiento

Inmediatamente después al diagnóstico de tétanos en un paciente, este debe de ser tratado. Para dicho tratamiento hay varios principios básicos (26,7):

a) Control de los espasmos musculares y las disfunciones autonómicas:

- *Benzodiacepinas*: dan lugar a efectos relajantes, sedantes, anticonvulsivantes y ansiolíticos. El diazepam es la benzodiacepina más utilizada en el tratamiento del tétanos por los buenos resultados clínicos conseguidos, así como por su precio asequible y su facilidad de disposición en regiones menos desarrolladas. Esta benzodiacepina modula la transmisión GABAérgica e incrementa la inhibición presináptica.
- *Sulfato de magnesio intravenoso*: el sulfato de magnesio actúa como antagonista del calcio, lo que supone efectos como vasodilatación, bloqueo presináptico neuromuscular y prevención de la liberación de catecolaminas. En obstetricia es comunmente usado para controlar la eclampsia.
- *Baclofeno intratecal*: Agonista de los receptores GABA_B sirve como tratamiento de la espasticidad, síntoma presente en el cuadro clínico del tétanos.
- *Otros medicametos relevantes*:
 - *Dantroleno*: relajante muscular que a pesar de estar indicado en hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno, también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las convulsiones tetánicas.
 - *Toxina botulínica A*: útil en espasmos musculares localizados.
 - *Bloqueantes neuromusculares*: vecuronio, pancuronio.
 - *Clonidina, morfina, labetalol*: reducen taquicardia y fluctuaciones de presión sistólica. El efecto sedante de la morfina reduce la ansiedad y la inestabilidad cardiovascular.

- b) Neutralizar la toxina tetánica: tan pronto como sea posible proceder a la administración de la IGT para evitar la entrada de la toxina en el sistema nervioso. Además a aquellas personas que no estuvieran vacunadas se les deberá administrar el toxoide tetánico.
- c) Erradicación de *C. tetani* con antibióticos: penicilina G, metronidazol, eritromicina y tetraciclinas (doxiciclina).
- d) Desbridamiento y limpieza de la herida: eliminar cuerpos extraños, suciedad de la herida y tejido muerto o dañado.
- e) Intubación o ventilación mecánica: pueden ser periodos largos y solo se recurre a ella por riesgo de espasmo laríngeo. Es una medida extrema puesto que la respiración asistida tiene riesgos como estenosis traqueal, neumonía o síndrome de distrés respiratorio.

5. Nuevas aplicaciones de la toxina tetánica

La tetanospasmina posee dos fragmentos diferenciados. Como se ha comentado, el fragmento L es el responsable de la toxigenicidad; mientras que el fragmento H, en concreto la subunidad H_C es la encargada de la unión específica de la toxina al receptor del tejido diana. Esta unión específica y su atoxicidad ha hecho que el fragmento H_C haya sido objeto de numerosos estudios en los últimos años.

El H_C-TeTx posee la capacidad de utilizar el transporte retroaxonal y de saltar transinápticamente a neuronas de orden superior del SNC. Esto hace que el fragmento C se convierta en una herramienta molecular excelente para los nuevos descubrimientos en neuroanatomía. Cuando se conjuga H_C-TeTx con una molécula marcadora detectable mediante histoquímica o fluorescencia, adquiere la habilidad de ser utilizado como perfecto marcador para neurografías en humanos (15).

Una segunda aplicación del fragmento C es como vacuna contra el tétanos. Actualmente la vacunación frente a esta enfermedad se lleva a cabo mediante el toxoide tetánico. Para la obtención de dicho toxoide se utiliza formaldehído, molécula muy inmunogénica (15), que a pesar de estar controlado durante todo el proceso de fabricación, es una sustancia considerada por la IARC como del grupo 1 o carcinogénico en humanos (27). Además, la vacuna antitetánica puede dar lugar a distintas reacciones adversas, desde locales como una induración local a sistemáticas incluyendo el shock anafiláctico. (28) El H_C-TeTx tiene la capacidad de producir anticuerpos en animales inyectados y su producción y caracterización es sencilla, lo que lo convierte en buen candidato para su administración como vacuna, evitándose así tanto la peligrosidad del formaldehído como las reacciones adversas producidas por la vacuna convencional.

En tercer lugar, el H_C-TeTx tiene la propiedad de unirse de manera específica a los receptores del tejido nervioso e internalizarse, de manera que si se conjuga una molécula terapéutica con él, esta podrá acceder al SNC evitando las dificultades que supone atravesar la barrera hematoencefálica. El H_C-TeTx tiene por tanto un gran potencial como vector para moléculas específicas contra la neurodegeneración (15).

En cuarto lugar, se ha observado que el fragmento C produce una inhibición específica de los recaptadores de serotonina por un mecanismo de fosforilación. Esto supone un incremento en los niveles circulantes de serotonina y con ello, una posible

aplicación de H_C-TeTx como antidepresivo, aunque actualmente no es la aplicación que más líneas de investigación tiene (15).

Por último es imprescindible hablar de la aplicación más estudiada actualmente del H_C-TeTx, es decir, como agente neuroprotector. Hoy en día, las mejores condiciones higiénicas y los avances científicos han hecho que la esperanza de vida de la población mundial aumente, y con ello la prevalencia de las enfermedades crónicas. La tendencia de investigación por lo tanto se dirige a la erradicación de estas y no tanto a las enfermedades infecciosas como sucedió en el pasado. El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común tras el Alzheimer. En esta enfermedad se produce una pérdida de neuronas dopaminérgicas localizadas en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) que supone una deficiencia de dopamina (DA) y síntomas motores como: aquinesia, rigidez o inestabilidad postural. El principal tratamiento del Parkinson se basa en la L-DOPA, que no solo no previene la neurodegeneración, sino que también pierde su eficacia con el paso de los años e induce una grave discinesia. En la actualidad frenar los síntomas no es tan primordial como luchar contra el origen de la enfermedad. El H_C-TeTx ha demostrado ejercer una acción neuroprotectora contra la muerte apoptótica producida por falta de potasio o por diferentes neurotoxinas, incluyendo metanfetaminas y 1-metil-4-fenilpiridina (MPP⁺). Se han realizado estudios *in vivo* con ratas que han demostrado que es estadísticamente significativo, que la administración periférica de H_C-TeTx tanto después de la afectación neuronal como a modo de prevención producen determinados beneficios. En cuanto a la administración de H_C-TeTx pre-exposición al daño, previene la disminución de metabolitos dopaminérgicos, la disminución de la innervación dopaminérgica en el estriado por la vía nigroestriada y la incapacidad de movimiento (29). En otro estudio, se administró H_C-TeTx tras haber inducido déficits neuroquímicos con 6-hidroxidopamina y se comprobó la mejora de los sujetos del estudio por distintos test neurológicos (*Cylinder test* y *Narrow Beam Walking Test*) y la disminución del estrés oxidativo relacionado con procesos inflamatorios que agravan el cuadro clínico de la enfermedad (30). Estos resultados suponen un uso potencial de H_C-TeTx en la prevención de daños neurodegenerativos no solo en Parkinson, sino también en otras enfermedades como Esclerosis Lateral Amiotrófica o traumatismos en la médula espinal.

CONCLUSIONES

- ❖ El tétanos es una enfermedad bacteriana difícilmente erradicable debido a la resistencia de las esporas de *Clostridium tetani*.
- ❖ El tetanos es debido a la producción en condiciones anaerobias de una exotoxina tipo A-B llamada toxina tetánica.
- ❖ Es una Enfermedad de Declaración Obligatoria y aunque es más propia de países subdesarrollados, siguen apareciendo casos anualmente de esta enfermedad en el primer mundo.
- ❖ La toxina tetánica es una neurotoxina potencialmente mortal que afecta a las neuronas inhibitorias bloqueando la liberación de glicina y por tanto, favoreciendo la liberación continua de acetilcolina, lo que desencadena la contracción muscular.
- ❖ El tétanos es prevenible mediante vacunación, por lo que los programas de vacunación a nivel nacional e internacional serán indispensables para la protección de los individuos.
- ❖ La industria farmacéutica juega un papel vital a la hora de la obtención del toxoide puesto que debe asegurar mediante rigurosos controles de calidad que el producto final obtenido es seguro e inmunogénico para la población. Además debe garantizar el abastecimiento del mismo para procurar la inmunización del mayor número de personas posible.
- ❖ La investigación científica es la clave del progreso en el conocimiento y tratamiento de enfermedades tanto infecciosas como crónicas.
- ❖ La subunidad H_c de la toxina tetánica posee múltiples aplicaciones en la medicina actual y futura por su unión específica a gangliósidos neuronales.

BIBLIOGRAFÍA

1. García F. Recientes avances sobre los mecanismos de acción de exotoxinas bacterianas que actúan intracelularmente. Revista costarricense en Ciencias Médicas (RCCM). 1995; 16: p. 85-95.
2. Filella X, Molina R, Ballesta A. Estructura y función de las citocinas. Medicina Integral. 2002 Enero; 39(2): p. 47-88.
3. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. Brock. Biología de los microorganismos. 14th ed. Martín-Romo M, editor. Madrid: Pearson Educación S.A.; 2015.
4. DATABIO. Clostridium tetani. Ficha de agente biológico. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2012.
5. Adams EB, Laurence DR, Smith JWG. Tetanus. 1st ed. Oxford and Edinburgh: Blackwell Scientific Publications; 1969.
6. Clostridium t. Grupo Asesor Control de Infecciones y Epidemiología (CODEINEP). [Online]. [cited 2019 Febrero 23. Available from: HYPERLINK "<http://codeinep.org/wp-content/uploads/2017/02/PROFILAXIS-ANTITETANICA.pdf>" <http://codeinep.org/wp-content/uploads/2017/02/PROFILAXIS-ANTITETANICA.pdf> .
7. Naranjo Mosqueda A, Baró Bouly I, Delgado Ravelo R, Ramírez Rojas A, Núñez Pasarín Á, Fraga Álvarez N. Tétanos. Revisión bibliográfica. Revisión bibliográfica. Guantánamo: Hospital Pediátrico Docente "Pedro Agustín Pérez", Facultad de Ciencias Médicas; 2004.
8. Dr. Reyes R. EMS Solutions International. [Online].; 2019 [cited 2019 Marzo 12. Available from: HYPERLINK "<http://emssolutionsint.blogspot.com/2012/12/tetanos.html>" <http://emssolutionsint.blogspot.com/2012/12/tetanos.html> .
9. Esquirol X, Bertrán A, Sarmiento X, Velasco X. Tétanos. revisión. Revisión. Barcelona y Badalona: Clínica Ntra. Sra. del Remedio y Hospital Universitario Germans Trías y Pujol; 1993.
10. Tétanos. World Health Organization. [Online].; 2018 [cited 2019 Marzo 6. Available from: HYPERLINK "<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>" <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus> .
11. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus in an Unvaccinated Child-Oregon, 2017. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019 March; 68(9): p. 231-232.
12. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Comisión de Salud Pública; 2015.
13. Epidemiología del tétanos en España, 2005-2015. Informe de situación. Centro Nacional de Epidemiología, RENAVE; 2017.
14. Chaib Oukadour I. Modulación de la transducción de la señal asociada a receptores de tirosina quinasa por el fragmento C-terminal de la toxina tetánica en tejido nervioso. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; 2004.

15. Candalija Iserte A. Interacción de las neurotoxinas clostridiales con los receptores de neurotrofinas: identificación de TrkB como receptor proteico de la toxina tetánica.. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Instituto de Neurociencias; 2015.
16. Aragón Rueda C, López-Corcuera B. Fisiopatología de la transmisión glicinérgica. Monografía. Real Academia Nacional de Farmacia.
17. RAE. Real Academia Española. [Online]. [cited 2019 Marzo 18. Available from: HYPERLINK "https://dle.rae.es/?id=Lg4DGUB" <https://dle.rae.es/?id=Lg4DGUB> .
18. Romero Cabello R. Vacuna y vacunación. Fundamentos y manejo de las inmunizaciones.: Editorial Médica Panamericana; 2013.
19. FEUM. Toxide tetánico purificado. Monografía. México D.F.: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2016.
20. ANMAT. Vacuna contra el tétanos, adsorbida. Monografía de la Farmacopea Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2013.
21. Comité Asesor de Vacunas-Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). El portal de las vacunas de la Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2019 [cited 2019 Marzo 21. Available from: HYPERLINK "https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2019" <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2019> .
22. Dirección General de Salud Pública. Calendario de vacunación del adulto. Comunidad de Madrid: Consejería de Sanidad; 2019.
23. Hedegaard CJ, Heegaard PMH. Passive immunisation, an old idea revisited: basic principles and application to modern animal production systems. Review paper. Technical University of Denmark; National Veterinary Institute, Section of Immunology and Vaccinology; 2006.
24. Graham BS, Ambrosino DM. History of Passive Antibody Administration for Prevention and Treatment of Infectious Diseases. PMC. 2016 May 01; 10(3): p. 129-134.
25. Finkelstein P, Teisch L, Allen CJ, Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. Prehospital and Disaster Medicine. 2017 June; 32(3).
26. Chaturaka R, Deepika F, Senaka R. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. Critical Care. 2014; 18(2).
27. Comité Internacional de Expertos del IPCS. Fichas internacionales de Seguridad Química: Formaldehído. Ficha. Ministerio de Trabajo e Inmigración; Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2001.
28. Cots P, Marín A, Juste C, Eserverri JL, Botey J. Reacciones adversas a toxoide tetánico: pauta, desensibilización y seguimiento clínico inmunológico. Alergol Immunol Clin. 1999 Abril; 14(2): p. 73-78.
29. Moreno-Galarza N, Mendieta L, Palafox-Sánchez V, Herrando-Grabulosa M, Gil C, Limón DI, et al. Peripheral administration of tetanus toxin Hc fragment prevents MPP+ toxicity in vivo. Springer. 2018 Feb.
30. Patricio F, Parra I, Martínez I, Pérez-Severiano F, Montes S, Aguilera J, et al. Effectiveness of fragment C domain of tetanus toxin and pramipexole in an animal model of Parkinson disease. Springer. 2019 Jan.