

# **Tétanos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1971-1990. Evolución y tratamiento**

**Tetanus at the Hospital Nacional Cayetano Heredia from 1971 to 1990**

**LEGUA Pedro<sup>1,2</sup>, GOTUZZO Eduardo<sup>1,3</sup>, GUERRA Jorge<sup>1,3</sup>, OCHARAN Rosa<sup>1</sup>,  
GRADOS Pablo<sup>1,3</sup>, ECHEVARRIA Juan<sup>1,3</sup>, SILICANI Armando<sup>3,4</sup>, CALDERON  
José Luis<sup>3,4</sup>, HERNANDEZ Antonio<sup>3,4</sup>, CARCELEN Amador<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humbolt" de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>2</sup>Dirección de Investigación Epidemiológica. "Dr. Hugo Lumbreras Cruz" del Instituto Nacional de Salud.

<sup>3</sup>Hospital Nacional Cayetano Heredia

<sup>4</sup>Departamento Académico de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## **SUMMARY**

**The records of 76 patients with tetanus of the adult (>14 years old) were reviewed. At the end, 28 cases (36,8%) were classified as mild, 12 (15,8%) as moderate, 24(31,6%) as severe and 12 (15,8%) as very severe tetanus. Most frequent complications were pneumonia and urinary tract infection in 27 cases (35,5%) each and urinary retention in 24 (31,65). The mean maximal dose of diazepam 7day used in severe/very severe (S/SV) cases (563 mg/d) was well below that recommended in this hospital (20mg/kg/d). Global lethality was 24,2% (26/76). Lethality for mild cases was 3,6% (1/28), for moderate 8,3% (1/12), for severe 58,3% (14/24) and for very severe cases 83,3% (10/12). Lethality for the group S/V/S was 66,7% (24/36). Most frequent probable causes of death were superinfection in 9 (34,6%), sympathetic overactivity in 7 (26,9%) and uncontrolled generalized spasms in 5 (23,7%). The number of cases did not allow the detection of possible significant differences in lethality between severe cases treated with intrathecal antitoxin (25.0%) vs systemic antitoxin (60.0%); between those managed in the intensive care unit (28,6%) vs other wards (64,7%); nor between those treated with mechanical ventilation (37,559 vs without it (62,5%). (*Rev Med Hered 1994; 5: 13-24*).**

**KEY WORDS:** Tetanus, tetanus antitoxin, intrathecal antitoxin.

## **RESUMEN**

Se revisó las historias clínicas de 76 pacientes con tétanos del adulto (> 14 años de edad). Al final, 28 casos (36,8%) fueron leves. 12 (15,85) moderados, 24 (31,6) severos y 12(15,8%) muy severos. Las complicaciones más frecuentes fueron neumonía e infección del tracto urinario en 27 casos (35,55) cada una y retención urinaria en 24 (31,6%). El promedio de las dosis máximas de diazepam/día empleadas en los casos

severos/muy severos (S/MS) (563 mg/día) estuvo muy por debajo de la recomendada en este hospital (20 mg/kg/día). La letalidad fue de 34,2% (26/76). La letalidad para los casos leves fue 3,6% (1/28), para los moderados 8,3% (10/12), para los muy severos. La letalidad para el grupo S/MS fue 66,7% (24/36). Las causas probables de muerte más frecuentes fueron: infección sobregregada en 9 (34,6%), hiperactividad simpática en 7 (26,9%) y espasmo no controlado en 5 (23,7%). El número de casos no permitió detectar una diferencia significativa en la letalidad entre los pacientes severos tratados con antitoxina intratecal (25,0%) vs antitoxina sistémica (60,0%); entre los atendidos en la unidad de cuidados intensivos (28,6%) vs otros servicios (64,75); ni entre aquéllos tratados con ventilación mecánica (35,5%) vs sin ella (62,5%). (*Rev Med Hered 1994; 5: 13-24*).

**PALABRAS CLAVE:** Tétanos, antioxidantes, antitoxina intratecal.

## **INTRODUCCIÓN**

El tétanos, a pesar de ser una enfermedad prevenible por una vacuna muy eficaz, continúa siendo un problema de salud con una letalidad elevada en los países subdesarrollados (1,2), siendo ésta de aproximadamente 60% para los casos severos (1,3-5).

Debido a que la antitoxina por vía sistémica no atraviesa adecuadamente la barrera hematoencefálica (4,6,7), se ha ensayado el uso de la vía intratecal (IT) más corticoesteroides sistémicos, con buenos resultados en algunos casos (6-9) pero sin beneficio en otros, siendo aún controversial el empleo de esta vía (4,10,11).

El tratamiento con parálisis muscular y ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos en centros especializados ha disminuido la letalidad de los casos severos (12-18).

Debido a que el manejo es complejo y que existe una letalidad elevada, se realizó el presente estudio cuyos objetivos fueron: determinar las características de los pacientes con tétanos del adulto y evaluar los resultados del tratamiento administrado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una evaluación retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes admitidos con diagnóstico de tétanos del adulto en los diferentes servicios del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), entre enero de 1971 y Diciembre de 1990.

A continuación se define algunos de los conceptos utilizados en el desarrollo de este trabajo.

### **Periodo de incubación (PI)**

Tiempo transcurrido desde que se produjo la probable puerta de entrada a las esporas del germen, hasta la aparición del primer síntoma.

### **Periodo de Progresión (PP)**

Tiempo transcurrido entre la presentación del primer síntoma y la aparición de espasmos musculares generalizados. En los casos en que la progresión del tétano ocurrió después de la admisión al hospital, el PP no fue tomado en cuenta por considerarse que podía haber sido alterado por el tratamiento relajante administrado (9).

### **Tiempo de enfermedad (TE)**

Tiempo transcurrido entre la presentación del primer síntoma y la primera consulta médica. En los casos en que el tétanos se presentó estando el paciente hospitalizado por otra causa, el TE no fue tomado en cuenta porque en estos casos, el TE dependería de la habilidad del médico para reconocer el tétanos y no de la necesidad del paciente de buscar una atención médica.

**Severidad del cuadro clínico:** Se clasificó al final de la evolución de acuerdo a los siguientes criterios (5,7,10,17,19,22).

1. LEVE: Si presentó trismus y rigidez, pero no espasmos generalizados.
2. MODERADO: Si además presentó espasmos leves, de corta duración, escasos (intervalos  $\geq$  1 hora) y que no comprometían la respiración.
3. SEVERO: Si adicionalmente presentó espasmos intensos, prolongados, frecuentes (intervalo  $<$ 1 hora) o que comprometían la respiración.
4. MUY SEVERO: Si además presentó hiperactividad simpática.

### **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con el sistema SPSS/PC. Para el análisis de las variables discretas se utilizó la prueba del Chi cuadrado y para comparar los promedios de las variables continuas se utilizó la prueba F o análisis de varianza. Se aceptó como nivel de significación estadística un  $p < 0.05$ .

Se comparó el efecto que tuvo la asociación de relajantes musculares con la necesidad de utilizar la ventilación mecánica. También se comparó la letalidad de los casos severos/ muy severos según el empleo o no de la clorpromazina, la antitoxina intratecal, la ventilación mecánica o el manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

## **RESULTADOS**

Se evaluó las historias clínicas de 76 pacientes

### **Severidad del cuadro clínico**

Veintiocho casos (36,8%) fueron leves, 12 (15,8%) moderados, 24(31,6%) severos y 12 (15,8%) muy severos.

### **Edad y sexo**

De los 76 pacientes estudiados, 52 (68,4%) fueron varones y 24 (31,6%) mujeres. La edad promedio fue de 38.2 años (rango: 14 a 75). La distribución de los pacientes por edad y sexo se muestra en la tabla N° 1.

**Tabla N°1. Distribución de los pacientes según edad y sexo.**

EDAD (Años)	HOMBRES	MUJERES	TOTAL (%)
19	13	3	16 (21.1)
20 - 29	8	7	15 (19.8)
30 - 39	7	3	10 (13.2)
40 - 49	6	6	12 (15.8)
50 - 59	8	2	10 (13.2)
60 - 69	7	2	9 (11.2)
70	3	1	4 (5.3)
TOTAL	52 (68.4%)	24 (31.6%)	76 (100.0)

### **Estado de inmunización**

El antecedente de vacunación antitetánica fue negativo en 13 pacientes (17,1%) y no se registró en (65,8%). La vacunación fue incompleta en 13 (17,1%).

### **Diagnóstico en la primera atención médica**

En la primera consulta, en 23 pacientes (30,3%) el diagnóstico fue incorrecto. En 19 de éstos (82,6%) había el antecedente de una puerta de entrada. Siete pacientes (9,2%) desarrollaron tétanos post-quirúrgico, el tipo de cirugía fue abdominal en 2 y tratamiento quirúrgico de fracturas expuestas en 5.

### **Periodo de incubación**

El PI en 59 pacientes (77,65) tuvo un promedio de 9.0 días (rango: 3 a 30). En 17 pacientes (22,4%) el PI fue desconocido. El PI promedio par los casos leves fue de 10.6 días (rango: 8.5 a 12.7), para los moderados de 11.5 días (rango 6.9 a 16.2) y para los severos/muy sev) de 6.5 días (rango: 5.5 a 7.4).

### **Periodo de Progresión**

El PP promedio en 40 pacientes fue de 40.7 horas (rango: 6 horas a 7 días). En 2 pacientes el PP fue indeterminado y en 6 no se tomó en cuenta por haber ocurrido la progresión después de iniciado el tratamiento relajante muscular. Los 28 restantes no tuvieron progresión de la enfermedad (casos leves).

El PP promedio par los casos moderados fue de 49.7 horas (rango: 29 a 70.4) y para los sev/muy sev fue de 38.8 horas (rango: 28.1 a 49.5).

### **Tiempo de enfermedad**

El TE promedio fue de 77.9 horas, con un rango de 12 horas a 9 días. En 7 pacientes (9,2%) el TE fue excluido por haber presentado la enfermedad estando hospitalizado (tétanos post-quirúrgico).

### **Puerta de Entrada**

La PE más frecuente fue trauma en 44 pacientes (57,95), incluyendo 6 casos (7,9%) de fractura expuesta. Lesiones crónicas de piel en 9 (11,8%), maniobras abortivas en 7(9,2%), cirugía en 7 (9,2%) e inyectable IM en 2 (2,6%); en 7 pacientes (9,2%) no se pudo identificar la PE.

### **Primer síntoma**

El síntoma inicial más frecuente fue trismus en 71 pacientes (93,4%), asociándose con mayor frecuencia desde el inicio con disfagia en 16 (21,0%); en 5 pacientes (6,6%) el síntoma inicial fue solo disfagia.

#### **CONDICION DEL PACIENTE A LA ADMISION:**

- a) **Estado de rigidez.** Cuatro pacientes (5,3%) se presentaron sólo con trismus y 51 (67,1%) con rigidez generalizada. Los 21 restantes se presentaron con trismus y algún grado de rigidez parcial.
- b) **Espasmos generalizados.** Treinta y seis pacientes (47,3%) llegaron sin haber desarrollado espasmos, 15 (19,7%) sólo los presentaban al estímulo y en 25 (32,95) eran espontáneos; en 5 de éstos últimos (6,659 se acompañaban además de apnea.
- c) **Funciones vitales.** Ocho pacientes (10,5%) se presentaron con una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , 13 (17,1%) tenían una frecuencia cardiaca mayor de 100x minuto, en 23 (30,3%) la frecuencia respiratoria fue mayor de 20 x minuto y 3 pacientes (mayores de 55 años) llegaron con hipertensión arterial.

#### **TRATAMIENTO:**

- a) **Puerta de entrada.** Se realizó algún tipo de tratamiento en 51 casos (67,1%), siendo el más frecuente la limpieza quirúrgica en 31 (40,8%), seguido de legrado uterino en 7 (9,2%), amputación en 6 (7,9%), histerectomía en 2 (2,6%); en los 5 restantes se realizó curaciones superficiales de la lesión en la piel.
- b) **Antibióticos.** En todos los casos se utilizó la penicilina G sódica, con una dosis promedio de 16 millones/día (rango: 4: 4 a 24). Algunos adicionalmente recibieron gentamicina, cloranfenicol o clindamicina por otras indicaciones médicas asociadas.
- c) **Antitoxina tetánica (AT).** A 66 pacientes (86,85) se les administró antitoxina tetánica por vía sistémica. De ellos 42 (63,6%) recibieron AT equina, siendo la dosis más frecuente 10000 UI (rango: 25000 a 150000) y 24 pacientes (36,4% ) recibieron AT humana, siendo la dosis más frecuente 500 UI (rango: 0.5 a 96).
- d) **Antitoxina intratecal (AT IT).** Esta fue utilizada en 16 pacientes (21,1%), de los cuales a 12% (75,0%) se les administró en el primer día de hospitalización, a 3 (18,8%) en el segundo y a 1 en el tercero. El tiempo promedio entre la admisión y la administración fue de 22 horas (rango: 2 a 60). La dosis utilizada más frecuentemente fue de 200 UI (rango: 50 a 250). En todos los casos se empleó AT humana. La distribución del empleo de AT IT según la severidad se muestra en la tabla N° 2.

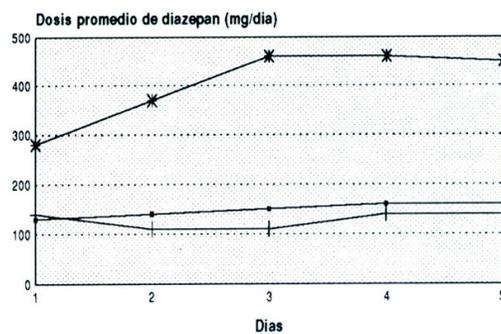
**Tabla N°2. Administración de antitoxina intratecal según severidad del cuadro clínico.**

ANTITOXINA INTRATECAL	SEVERIDAD DE CUADRO CLINICO				TOTAL
	LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO	
SI	6 (37.5%)	1 (6.2%)	4 (25.0%)	5 (31.3%)	16 (100%)
NO	22 (36.7%)	11 (18.3%)	20 (33.3%)	7 (11.7%)	60 (100%)
TOTAL	28 (36.8%)	12 (15.8%)	24 (31.6%)	12 (15.8%)	76 (100%)

$\chi^2(\text{Pearson}) = 4.51627; p = 0.21084$

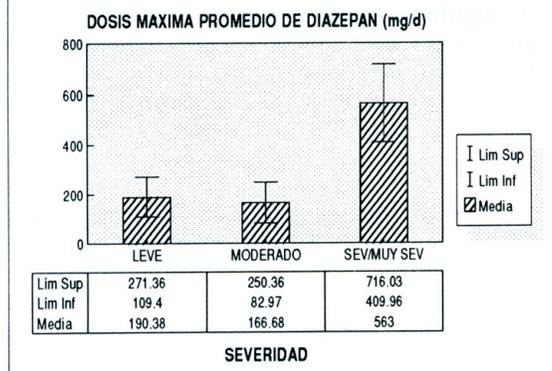
- e) **Vacuna antitetánica.** Todos los pacientes recibieron 1 dosis de toxoide tetánico a la admisión.
- f) **Relajantes musculares.** Se utilizó diazepam en 73 pacientes (96,55), siendo el tiempo promedio de utilización del diazepam de 8.4 días (rango. 1 a 38) y teniendo como dosis promedio para los 5 primeros días según la severidad, los valores que constan en la figura N° 1. El promedio de la dosis máxima administrada por pacientes fue de 365.1mg/día. El promedio de la dosis máxima de diazepam/día según la severidad se muestra en la figura N° 2. El promedio de la dosis máxima de diazepam/día según la necesidad de utilizar ventilación mecánica se muestra en la figura N° 3.

**Figura N°1. Dosis promedio de diazepam por día según la severidad del cuadro clínico.**

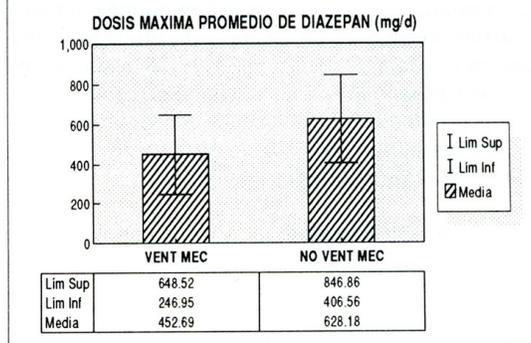


→ Leve + Moderado \* Sev/Muy sev

**Figura N° 2. Dosis máxima promedio de diazepam por día, según la severidad del cuadro clínico**



**Figura N°3. Dosis máxima promedio de diazepam por día, según ingreso a ventilación mecánica en pacientes sev/muy sev**



En 23 pacientes (30,7%) se asoció a la terapia con diazepam un relajante muscular (no bloqueador neuromuscular), en 12 de los cuales (33,3%) la asociación se realizó desde el primer día de la admisión. En todos los casos, excepto uno, el relajante asociado fue la clorpromazina. En los 14 pacientes que requirieron de ventilación mecánica se empleó tubocurarina en 1, succinil colina más pentotal en 1 y pancuronio. Vecuronio o atracurium en los 12 restantes.

g) **Otra medicación.** Se empleó corticoesteroides (dexametasona) en 10 pacientes (12,3%) por 3 días, 9 de ellos recibieron también AT intratecal.

Doce pacientes (15,8%) recibieron heparina profiláctica, ninguno de los cuales fueron casos leves.

h) **Intubación endocraneal.** Fue realizada en 16 pacientes (21%), efectuándose con mayor frecuencia al segundo día de hospitalización en 7 (43,8%). La duración promedio de la intubación fue de 3.9 días, con un rango de 1 a 12 días.

i) **Traqueostomía.** Se realizó en 27 pacientes (35,5%) efectuándose con mayor frecuencia en el primer día de hospitalización (rango: 1 a 21), teniendo como

indicaciones: tétanos severo temprano en 10 casos, obstrucción de vía aéreas por secreciones en 7, espasmo muscular sostenido en 4, paro respiratorio en 3 y cianosis en 3.

- j) **Ventilación mecánica (VM).** Se empleó en 14 pacientes (14,4%), con una duración promedio de 8.9 días y un rango de 1 a 27 días. Al inicio y en la mayoría de los casos se empleó un ventilador a presión, posteriormente se ha venido empleando un ventilador a volumen.

Considerando los pacientes sev/my sev, de 18 que recibieron clorpromazina mas diazepam, 4 (22,2%) ingresaron a VM, en cambio de los 17 que sólo recibieron diazepam, 9 (52,95) requirieron VM; la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.06).

## **EVOLUCIÓN:**

### **Severidad del cuadro clínico**

Al final de la evolución 28 casos (36,8%) fueron clasificados como leves, 12 (15,8) como moderados, 24 (31,6%) como severos y 12 (15,8%) como muy severos.

### **Funciones vitales**

Se encontró los siguientes resultados:

- a) **Temperatura.** Cuarentaidos pacientes (55,3%) presentaron fiebre durante su hospitalización.
- b) **Frecuencia cardíaca.** La alteración más frecuente fue taquicardia en 41 casos (53,959). Seis pacientes (7,9%) cursaron con taquicardia arrítmica y en 29 pacientes (38,2%) la frecuencia cardíaca fue normal.
- c) **Frecuencia respiratoria.** En 31 pacientes (40,8%) se objetivó polpnea y en 7 pacientes (9,2%) además de polipnea se evidenció episodios de apnea. En 38 pacientes (50,0%) la frecuencia respiratoria fue normal
- d) **Presión arterial.** Diecisiete pacientes (22,4%) cursaron con hipertensión y 6 (7,9%) con hipotensión; 53 pacientes (69,7%) permanecieron normotensos.
- e) **Otras manifestaciones.** La sudoración profusa se presentó en 20 pacientes (26,3%).

Con referencia al estado de conciencia, 60 pacientes (79,0%) permanecieron lúcidos y 16 (21,0%) entraron en coma. En la mayoría el coma fue un evento previo a la muerte. Dos pacientes 82,659 presentaron compromiso de pares craneales.

### **Complicaciones**

Entre las complicaciones más frecuentes se encontró: neumonía en 27 pacientes (35,5%), infección del tracto urinario en 27 (35,5%) y retención urinaria en 24 (31,6%). En la tabla N° 3 se presenta las complicaciones según la severidad.

**Tabla N°3. Complicaciones según severidad del cuadro clínico.**

	LEVE	MODERADO	SEVMUY SEV	TOTAL (%)
NEUMONIA	0	2	25	27 (35.5)
INFECCION URINARIA	4	4	19	27 (35.5)
RETENCION URINARIA	2	2	20	24 (31.6)
RETENCION FECAL	2	1	10	13 (17.1)
PARO CARDIO-RESPIRATORIO	0	0	11	11 (14.5)
SEPSIS	0	1	10	11 (14.5)
INSUFICIENCIA RENAL	0	0	6	6 (7.9)
ESCARAS	0	0	6	6 (7.9)
SANGRADO DIGESTIVO *	1	0	3	4 (5.3)
FRACTURAS	0	0	1	1 (1.3)
NINGUNA	19	4	0	23 (30.2)
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>12</b>	<b>36</b>	<b>76 (100)</b>

\* 2 habían recibido heparina profiláctica  
 No se encontró diferencia significativa entre los que recibieron heparina y sangraron (16.7%) y los que no recibieron y sangraron (3.1%)

### Letalidad

Veintisiete pacientes (34,2%) fallecieron. De éstos, 23 (88,5%) lo hicieron durante los primeros 5 días de hospitalización (rango: 6 horas a 16 días).

La letalidad según la severidad se muestra en la tabla N° 4. La letalidad del grupo sev/muy sev fue de 66,7% siendo significativamente mayor que la de los otros 2 grupos.

**Tabla N°4. Condición al alta según la severidad del cuadro clínico.**

SEVERIDAD	CONDICION AL ALTA				n
	VIVO		MUERTO		
	n	%	n	%	n
LEVE	27	96.4	1	3.6	28
MODERADO	11	91.7	1	8.3	12
SEVERO	10	41.7	14	58.3	24
MUY SEVERO	2	16.7	10	83.3	12
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>65.8</b>	<b>26</b>	<b>34.2</b>	<b>76</b>

X<sup>2</sup>(Pearson) = 34.31971; p < 0.000001

### Causa de muerte

Las causas de muerte más frecuentes fueron: infección sobrecargada en 9 pacientes (34,6%) e hiperactividad simpática en 7 (26,9%). De los 9 pacientes con infección sobrecargada, 7 tuvieron neumonía, 5 de los cuales estaban en ventilación mecánica. La distribución de la causa de muerte según la severidad se muestra en la tabla N° 5.

**Tabla N°5. Causa de muerte según severidad del cuadro clínico.**

CAUSA DE MUERTE	LEVE	MODERADO	SEV/MUY SEV	TOTAL (%)
INFECCION SOBREGREGADA	0	1	8	9 (34.6)
HIPERACTIVIDAD SIMPATICA	0	0	7	7 (26.9)
ESPASMO NO CONTROLADO	0	0	6	6 (23.1)
OBSTRUCCION DE VIAS AEREAS (CON TRAQUEOSTOMIA)	0	0	3	3 (11.5)
MUERTE SUBITA	1	0	0	1 (3.8)
TOTAL	1	1	24	26 (100)

### **Manejo en UCI**

No hubo diferencia significativa en la letalidad entre los pacientes sev/muy sev manejados en UCI (8/13 = 61,5%) y los manejados en otros servicios (16/23 = 69,6%). Considerando sólo los casos severos, ya que la letalidad de los casos muy severos fue muy elevada, hubo una tendencia hacia una menor letalidad (menos de la mitad) entre los pacientes severos manejados en la UCI (2/7 =28,6%) comparados con los manejados en otros servicios (11/17 = 64,7%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

### **Ventilación mecánica (VM)**

No hubo diferencia significativa en la letalidad entre los pacientes sev/muy sev manejados con VM (9/14 =64.3%) y los que no la emplearon (15/22=68,2%). Considerando sólo los pacientes severos, hubo una tendencia hacia una menor letalidad entre aquellos manejados con VM (3/8 = 37.5%) comparados con los que no la emplearon (10/16=62,5%), pero la diferencia tampoco fue significativa.

### **Antitoxina intratecal**

No hubo diferencia significativa en la letalidad entre los pacientes sev/muy sev manejados con AT IT (6/9=66.7%) y los que no la emplearon (18/27=66,7%). Tampoco la hubo tomando en cuenta sólo los pacientes severos manejados con AT IT (1/4=25,0%) y los que no la emplearon (12/20=60,0%).

### **TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN**

El tiempo de hospitalización promedio fue de 21,9% con un rango de 1 a 112.

### **SEGUIMIENTO:**

De los pacientes que sobrevivieron, 26 (53%) tuvieron seguimiento médico y sólo en 9 (34,65) se completó la vacunación antitetánica. No hubo mención sobre posibles secuelas.

### **DISCUSIÓN**

En el presente estudio retrospectivo, tétanos del adulto en un hospital general, se encontró un predominio en el sexo masculino, con una relación hombre/mujer de 2/1 (tabla 1) y un riesgo relativo de 1.44. Esto coincide con lo descrito en la literatura,

donde se considera que el predominio en varones es debido a un mayor riesgo de exposición al agente y no a una mayor susceptibilidad (2,21).

De los 26 pacientes que tenían la información sobre inmunización previa contra el tétanos, la mitad había recibido una inmunización incompleta y la otra mitad nunca había sido vacunada. Es importante considerar que 28 pacientes recibieron atención médica por la herida inicial y no recibieron profilaxis adecuada contra el tétanos (inmunización completa +/- antitoxina); de éstos 7 (25%) estuvieron hospitalizados desde la herida inicial, a 5 se les aplicó una dosis de toxoide mas no la segunda y a 2 se les administró antitoxina profiláctica per no se les vacunó, lo cual demuestra que en general existe un tratamiento inadecuado de las heridas en lo que a prevención del tétanos se refiere, al igual que en otros lugares (23).

En 53 pacientes (69,759 se hizo el diagnóstico correcto de tétanos en la primera consulta, lo que concuerda con lo descrito en otros lugares. En Finlandia, de 106 pacientes con tétanos, el diagnóstico correcto se hizo en la primera consulta en el 50%, fue sospechado en el 28%, pero no fue considerado en el 22% (24). Además del diagnóstico diferencial a tenerse en cuenta con estos pacientes, se ha descrito en algunos casos la presentación subaguda del tétanos ("tétanos crónico"), con una evolución gradual pero lenta de los signos y síntomas (12); éstos pacientes generalmente o presentan trismus (o es mínimo) ni rigidez abdominal y sólo presentan espasmos generalizados durante el sueño, de muy corta duración, que pasan desapercibidos y se acompañan frecuentemente de clonus en los talones (25).

El período de incubación (PI) promedio para los casos sev/muy sev fue de 6.5 días y fue significativamente menor que para los casos leves y moderados, lo que está en concordancia con lo descrito por otros autores (1,2,12,22,26,27).

El período de progresión (PP) promedio para los casos sev/muy sev (38.8 horas) fue menor que el de los casos moderados (49.7) pero la diferencia no fue significativa. El 60,6% de los casos sev/muysev tuvieron un PP  $\leq$  48 horas y el 84,8% lo tuvieron  $\leq$  72 horas.

Dos tercios de los pacientes (66,6%) solicitó atención médica en los primeros 4 días de la enfermedad siendo éstos en su mayoría sev/muy sev.

Como en la mayoría de estudios, el trismus fue el síntoma inicial más frecuente. El 27,6% de los pacientes inició su enfermedad con disfagia, sola o asociada al trismus.

En la evolución 28 pacientes (36,8%) se comportaron como leves, 12 (15,8%) como moderados 24 (31,6%) como severos y 12 (15,8%) presentaron hiperactividad del sistema nervioso simpático y fueron catalogados como muy severos (17). Estos últimos desarrollaron hipertensión arterial de presentación súbita alternada con hipotensión arterial de recuperación rápida, acompañada de taquicardia (siendo en algunos arrítmica) y sudoración profusa en la mayoría de los casos. Los pacientes con hiperactividad simpática cursaron con una letalidad muy alta, concordando con lo descrito en la literatura médica para este tipo de manifestaciones 82,16,24,28,29). Cuatro de estos pacientes recibieron tratamiento con propranolol y en los demás no se identificó el compromiso simpático. Adicionalmente 7 pacientes recibieron propranolol pero en el análisis retrospectivo no se encontró evidencia de hiperactividad simpática.

Un paciente presentó taquicardia sin causa aparente lo cual, en un paciente con tétano, indica que hay un aumento en la actividad simpática. Por lo que una vigilancia cuidados de la frecuencia cardiaca es muy útil para su detección temprano(18,29).

Para el tratamiento de esta condición se ha empleado propranolol, pero su uso ya no se recomienda, debido al efecto inotrópico negativo de su actividad beta bloqueadora, el cual reducir el débito cardiaco puede precipitar un cuadro de choque durante los episodios de hipotensión por resistencia vascular sistémica disminuida asociándose a casos de muerte súbita (30). Posteriormente se utilizó labetalol, que es un bloqueador de receptores alfa y beta adrenérgicos, con buenos resultados inicialmente pero se ha detectado fallas terapéuticas (31,32). Últimamente se ha empleado esmolol que por su tiempo de vida media corto, aproximadamente 9 minutos, reduce el riesgo de los episodios de hipotensión y bradicardias que frecuentemente preceden a la muerte (32).

Entre otros medicamentos se ha empleado morfina con buenos resultados. Esta actúa a nivel central, induciendo dilatación arteriolar y venosa periférica mediada por una reducción refleja del tono simpático alfa adrenérgico. La dosis empleadas han variado desde 10 mg c/6 horas en infusión endovenosa hasta 1-2 mg/kg cada 12 horas (33,34). También se ha utilizado la combinación de sulfato de magnesio con clonidina o la anestesia epidural continua con buenos resultados (1,35).

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de pacientes se realizó una limpieza quirúrgica de la puerta de entrada. De las 7 pacientes que tuvieron una puerta de entrada ginecológica, 5 fueron tratadas sólo con legrado uterino y a 2 se les realizó una histerectomía total con ooforosalinguectomía bilateral por la condición séptica del proceso, lo que concuerda con la literatura. En los casos de tétanos post-aborto hasta el legrado uterino (36).

Reservando la histerectomía para los casos de sepsis ginecológica (3,13).

Para la erradicación del *Clostridium tetani* en todos los casos se empleó penicilina, como en la mayoría de estudios. Sin embargo, se ha considerado que, por ser la penicilina un antagonista del GABA a nivel central, podría actuar en forma sinérgica con la tetanospasmina e incrementar la hipertonía, pudiendo también disminuir la eficacia de las benzodiazepinas (1). Adicionalmente, la penicilina podría no alcanzar concentraciones terapéuticas a nivel de la puerta de entrada por las condiciones anaeróbicas (37). Al parecer no se ha comprobado que estos posibles efectos adversos comprobado que estos posibles efectos adversos ocurran en la práctica. En caso que sea necesario una alternativa a la penicilina, se ha descrito el empleo de las tetraciclinas (2,28) o el metronidazol (1,37).

Las dosis de antitoxina tetánica, tanto humana como equina administradas por vía sistémica en este estudio, fueron variables y elevadas en 7 casos; dosis menores tienen efectividad y actualmente se considera que la dosis de antitoxina equina no debería ser superior a 10000 UI (18,19) y la de antitoxina humana debe ser de 250 a 500 UI (19,39).

Con la administración de antitoxina por vía intravenosa se obtiene inmediatamente niveles terapéuticos, pero en el paso de una hora ya no existen niveles eficaces(2). En cambio, por la vía intramuscular, el pico del nivel sérico se obtiene a los 2 ó 3 días

(2,18), por lo que algunos prefieren una combinación de ambas vías, que fue la forma en que se administró a 47 de los pacientes de este estudio.

Debe administrarse la antitoxina lo más temprano posible en el curso de la enfermedad, sin embargo la demora en la administración en el presente estudio tuvo un promedio mayor de 12 horas, llegando inclusive hasta las 96 horas, permitiendo que una mayor cantidad de toxina se una a la neurona y penetre en ella antes de ser neutralizada, lo cual traería consigo una progresión del cuadro clínico que podría influir en la correlación entre la clasificación inicial del pronóstico y la severidad posterior (4,7,9).

El uso de la vía intratecal para la antitoxina ha sido referida por algunos autores como un factor que mejora el pronóstico de sobrevivida de los pacientes (6,7), especialmente asociada al uso de corticoesteroides por vía IT o sistémica (8,9) y que su empleo temprano disminuye la progresión de los casos inicialmente leves hacia formas moderadas o severas de la enfermedad (6,7). En otros estudios no se ha encontrado beneficio, considerándose su empleo aún controversial (4,10,11), pero se debe enfatizar que existe una base teórica para su utilización temprana (1,4,7,9).

En el presente estudio la antitoxina humana por vía IT se empleó en 16 pacientes de los cuales sólo 9 eran sev/muy sev (tabla N° 2). La letalidad en los casos sev/muy sev que emplearon fue de 66,7% (6/9) y en los que no la emplearon fue exactamente igual, 66,7% (18/27). Si solo se toma en cuenta los casos severos, ya que la letalidad de los muy severos fue muy elevada (83,3%), la letalidad en los que la recibieron fue de 25,0% (1/4) y en los que no la recibieron de 60,0% (12/20), pero a diferencia no fue significativa, probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra.

En estos resultados también podría influir la dosis utilizada, que varó entre 50 y 250 UI, siendo las recomendadas para la vía IT de 200 UI para la antitoxina equina (8,9) y de 250 UI para la humana (7,10). Otro factor sería la demora en la administración (4,7,9). Adicionalmente se debe considerar que a sólo 5 de estos 9 pacientes sev/muy sev se les administró corticoesteroides sistémicos.

El principal medicamento utilizado en la mayoría de los pacientes (96,5%) para la relajación muscular fue el diazepam, el cual se viene empleando en el tratamiento del tétanos desde 1965 con buenos resultados (40). El diazepam es un agonista del GABA y funcionaría indirectamente como un antagonista de la tetanospasmia (1). El promedio de las dosis diarias de diazepam para los casos leves y moderados fue muy similar y se mantuvo estable en los primeros 5 días, siendo ligeramente mayor para los casos leves, en cambio fue significativamente mayor para los casos sev/muy sev desde el primer día y fue ascendiendo hasta alcanzar un nivel estable a partir del tercer día (figura N° 1).

La dosis máxima promedio de diazepam por día utilizada durante el curso del tratamiento fue significativamente mayor para los casos sev /muy sev (563mg/día; rango: 100 a 2230), en cambio fue similar para los leves y moderados (190.4 vs 166.6)mg/ día respectivamente) (figura N° 2). El promedio para los casos sev/muy sev equivale a una dosis de 9.4% kg/día para una persona de 60 gr, lo que está por debajo del límite superior recomendado en este hospital de 20 mg/jg/día. La dosis máxima recibida en este grupo (2230 mg), equivaldría a una dosis de 37 mg/kg/día. En neonatos se ha recomendado dosis hasta de 40 a 50 mg/kg/día (40,41).

Estas dosis bajas de diazepam en los casos moderados y sev/muy sev, podrían haber estado influenciadas por la asociación de la clorpromazina, la que se empleó en 4/12 casos moderados y en 18 de 36 sev/muy sev, lo que podría haber disminuido los requerimientos de diazepam.

En estudios con dosis altas de diazepam, no se ha encontrado alteración de la función hepática (42), pero si se ha descrito un caso de acidosis láctica producida probablemente por el vehículo solvente propilén glicol (43). En el presente estudio un paciente presentó alucinaciones y agitación psicomotriz y otro presentó estado de coma, ambos atribuidos al diazepam y que se resolvieron al suspenderlo. Está descrito que puede demorar más de una semana para que los pacientes en coma recuperen completamente el estado de conciencia al suspender el diazepam (37,42).

La dosis máxima promedio de diazepam por día en los pacientes sev/muy sev que requirieron ventilación mecánica (452.7mg/día; rango: 100 a 1220) fue menor que en los pacientes que no la emplearon (628.2 mg/día; rango: 120 a 2230) (figura N° 3). Este promedio equivale, en los que emplearon ventilación mecánica, a una dosis de 7.5 mg/kg/día para una persona promedio de 60 gr, lo que está muy por debajo del límite superior recomendado en este hospital.

El relajante muscular asociado con mayor frecuencia al diazepam fue la clorpromazina, la que viene empleándose con éxito en el tratamiento del tétanos desde 1955 (18,26,38,48). La clorpromazina se utilizó en 22 pacientes de los cuales 18 eran sev/muy sev; 4 de estos últimos (22,2%) requirieron ventilación mecánica, en cambio 9 de 17 pacientes (52,9%) que no utilizaron clorpromazina también requirieron ventilación mecánica. Si hubo una tendencia a que la asociación de la clorpromazina disminuyera la necesidad del empleo de ventilación mecánica en este grupo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados sugieren que los pacientes podrían haber ingresado prematuramente a la ventilación mecánica al no haber sido relajados adecuadamente, debido a una dosis insuficiente de diazepam y/o a no haberseles asociado la clorpromazina.

Otro medicamento ensayado para el tratamiento del tétanos ha sido la piridoxina, que es una coenzima en la producción del GABA y por lo tanto podría incrementar los estímulos inhibitorios y reducir los espasmos. La dosis utilizada ha sido de 100 mg/día IM en neonatos, con un efecto favorable (44).

La traqueostomía se realizó en pacientes por las siguientes indicaciones: tétanos severo temprano en 10 pacientes, obstrucción de vías aéreas por secreciones en 7 espasmo muscular sostenido en 4 paros respiratorio en 3 y cianosis en 3, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura (13,19,22,45).

No hay duda de la utilidad de la traqueostomía para prevenir la anoxia y la hipercapnea asociada con el espasmo laríngeo y las secreciones retenidas, así como para mejorar la efectividad de la respiración (restringida por la rigidez muscular) al reducir el espacio muerto, lo cual ha disminuido la letalidad de los casos severos. Cuando se realiza en forma electiva en los casos severos, con un tubo endotraqueal puesto, el procedimiento es bastante seguro (22).

Durante la evolución, 16 pacientes (21,0%) entraron en estado de coma, 2 de los cuales llegaron en ese estado al hospital. En la mayoría el coma fue un evento previo a la muerte, sólo 2 pacientes se recuperaron, uno de los cuáles fue el caso atribuido al diazepam mencionado anteriormente. El tétanos generalmente respeta el nivel de la conciencia y el diazepam, a pesar de las dosis altas, usualmente tampoco la altera (1,18,46) excepto en ancianos, en quienes se ha descrito un estado de coma prolongado con una duración hasta de 12 días después de suspendido el medicamento y con una recuperación completa (15,42,47).

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas siendo la neumonía, la infección del tracto urinario y la septicemia las predominantes.

Seis pacientes desarrollaron insuficiencia renal en el curso de septicemia. También fueron frecuentes la retención urinaria y la retención fecal, las cuales son estímulos para la producción de espasmos generalizados. Cuatro pacientes presentaron sangrado digestivo, 2 de los cuales habían recibido heparina profiláctica; en el grupo de pacientes moderados y sev/muy sev (ningún leve recibió heparina) la incidencia del sangrado entre los que recibieron heparina ( $2/12= 16,7\%$ ) fue mayor que la de los que no la recibieron ( $2/640 3.1\%$ ), pero la diferencia no fue significativa. En otros estudios las complicaciones hemorrágicas ocurrieron fundamentalmente en pacientes que recibieron anticoagulantes (17,24).

La letalidad de los pacientes fue de 35,2%. De los casos leves sólo falleció un paciente (3,6%) que se encontraba en buen estado y presentó una muerte súbita cuya causa no pudo ser determinada, lo que concuerda con la letalidad descrita en estos pacientes, la cual es menor de 1% (3). Entre los moderados también falleció un solo paciente (8,3%) y la letalidad de los severos fue de 58,3%, lo que también concuerda con lo descrito en otras series (1,3-5). Los casos muy severos tuvieron una letalidad muy elevada (83,3%), siendo la causa de la muerte en 7/12, la hiperactividad simpática. La letalidad del grupo sev/muy sev fue de 66,7%, significativamente mayor que la de los otros grupos.

La causa de muerte más frecuente en los pacientes de este estudio fue la infección sobregregada (neumonía la más frecuente), seguida de la hiperactividad simpática. Seis pacientes fallecieron por espasmos no controlados, en 2 de los cuales el tratamiento relajante fue irregular por carencia de diazepam, pudiendo considerarse tal vez que estos 2 pacientes no fallecieron directamente por la severidad de la enfermedad. Tres pacientes fallecieron debido a una obstrucción de las vías aéreas por secreciones, a pesar de haberseles realizado una traqueostomía, lo cual indica que el cuidado adecuado y continuo de la misma es de suma importancia para la preservación de la vida (22). El único paciente con muerte súbita fue un caso leve. Es importante tener en cuenta eventos para tratar de evitar las muertes por causas ajenas a la enfermedad.

En algunos centros especializados se considera que los pacientes con tétanos deberían ser manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para tener la seguridad de una observación cuidadosa y continua del paciente por la posibilidad de un compromiso respiratorio súbito durante los espasmos generalizados y además, debido a que muchas veces la severidad no puede ser determinada con exactitud a la admisión, por lo que algunos casos aparentemente leves terminan siendo severos (13,15-18), como ocurrió en tres casos de esta serie.

Adicionalmente, el tratamiento con parálisis muscular y ventilación mecánica ha disminuido la mortalidad en centros especializados (13,16,48).

Sin embargo, con el empleo de este tratamiento en lugares que no cuentan con personal especializados ni con todas las facilidades para el mismo, no se logra los resultados esperados (12,18,19).

En la presente revisión, 14 pacientes fueron manejados en la UCI, de los cuales sólo uno fue moderado, siendo los demás sev/muy sev. Por este motivo se comparó la letalidad de éstos últimos ( $8/13=61,5\%$ ) con la de los sev/muy sev que no ingresaron a la UCI ( $16/23=69,65\%$ ), siendo ambas muy similares. Debido a la alta letalidad de los casos muy severos, se comparó sólo letalidad de los severos en ambos grupos; si bien hubo una tendencia hacia una menor letalidad en aquellos manejados en la UCI ( $2/7= 28,6\%$ ), no hubo diferencia significativa con la de los atendidos en otros servicios ( $11/17=64,7\%$ ), debido probablemente al tamaño pequeño de la muestra.

Igualmente, hubo 15 pacientes manejados con ventilación mecánica de los cuales uno fue moderado; de éstos 10 fueron atendidos en la UCI. La letalidad entre los pacientes sev/muy sev manejados con VM ( $9/14=64,3\%$ ) y la de los que no la emplearon ( $15/22=68,2\%$ ) fue muy similar. Tomando en cuenta sólo los pacientes severos, si bien hubo una tendencia hacia una menor letalidad entre los que utilizaron la VM ( $3/8 =37,5\%$ ), no hubo diferencia significativa con la de los que no ha emplearon ( $10/16=62,55\%$ ).

Debido al pequeño tamaño muestral no es posible obtener conclusiones válidas estadísticamente sobre la utilidad del manejo de los pacientes en la UCI ni sobre la utilidad del manejo de los pacientes en la UCI ni sobre el empleo de la VM, a diferencia de lo descrito por otros autores. Sin embargo según resultados creemos que se justifica el tratamiento de los casos severos en la UCI, así como el empleo de la VM en los casos que lo requieran.

Los 6 pacientes muy severos tratados con ventilación mecánica fallecieron. Los bloqueadores neuromusculares empleados en ellos fueron: succinilcolina más pentotal en 1, tubocurarina en 1, pancuronio en 3 (con vecuronio en 2) y atracurium en 1. Estos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, tienen efecto sobre el sistema nervioso simpático (49), pudiendo agravar la hiperactividad simpática y contribuir a la elevada letalidad de los casos muy severos. Sería recomendable su uso en pacientes con hiperactividad simpática o, en caso necesario, emplear dosis mínimas.

El promedio del tiempo de hospitalización en los que se recuperan fue de 24.9 días, el cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura, ya que se considera que la enfermedad evoluciona en el transcurso de un mes (2,18).

Sólo el 53% de los sobrevivientes tuvo un seguimiento médico y en 34,6% de ellos se completó la vacunación antitetánica. Es necesario mejorar esta cobertura ya que la enfermedad no inmuniza contra el tétanos y se ha descrito casos recurrentes (19,50). Algunos pacientes, a pesar de tener un recuerdo de su enfermedad, no se preocupan por contemplar su esquema de inmunización (46).

No se describió secuelas en los pacientes que fueron seguidos después del alta, como ocurre en la mayoría de los pacientes, inclusive algunos no recuerdan nada de la enfermedad después de la primera dosis de diazepam (46). Sin embargo, como secuelas se ha descrito algunos casos de irritabilidad, disturbios del sueño, alteraciones del

estado de ánimo, convulsiones, mioclonus, disminución de la libido, hipotensión postural, anormalidades electroencefalográficas, radiográficas de tórax con cicatrices de atelectasias o infartos, bronquiectasias, enfisema, estenosis traqueal por la cicatriz de la traqueostomía, lesión corneal, daño cerebral, ceguera, paresias y debilidad muscular (24,46,51).

Con los resultados encontrados en esta revisión, consideramos que sería recomendable:

1. Reforzar la educación médica sobre la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado del paciente con tétanos.
2. Utilizar diazepam a demanda hasta una dosis diaria de 20mg/kg o mayor, con la asociación desde el inicio de la clorpromazina en los casos con criterios de severidad.
3. Empleo de una traqueostomía electiva en los casos severos.
4. Manejo de los casos severos en la UCI.
5. Ensayar el uso de la antitoxina intracraneal en los casos con criterios de severidad.
6. Ensayar el uso de la morfina en el tratamiento de la hiperactividad simpática.
7. Evitar, en la medida de lo posible, el uso de bloqueadores musculares no despolarizantes en pacientes con hiperactividad simpática. Si fuera necesario su uso, se sugiere emplear dosis mínimas.
8. Asegurar la vacunación completa de los pacientes.
9. Reforzar la educación a la comunidad sobre la prevención de esta enfermedad.

#### **Agradecimiento:**

Agradecemos la colaboración del Dr. Luis Cordero en el análisis estadístico y de la Srta. Norma Mancilla en el apoyo secretarial.

#### **Correspondencia:**

Dr. Pedro Legua  
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt" Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima-Perú.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bleck T. Tetanus: Pathophysiology, management, and prophylaxis. *DM* 1991, 37(9): 547-603.
2. Trigueiro G. Tétano. En: Neves J, Doencas infectuosas e parasitarias em pediatria. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S A. 1981; 433-451.
3. Weinstein L. Tetanus. *N Engl J Med* 1973; 289(24): 1293-1296.
4. Levin A, Barone A, Shiroma M. Soroterapia intratecal no tetano. *Revisao Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987; 29(5): 255-267.
5. Armitage P, Clifford R. Prognosis in tetanus: use of data from therapeutic trials. *J Infec Dis* 1978; 138(1); 1-8.
6. Chopra K, Gupta A, Mhatre K. Intrathecal tetanus hyperimmune human gamma globulin in the treatment of tetanus. *Indian Pediatr* 1986; 23: 775-778.
7. Gupta P, Kapoor R, Goyal et al. Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus. *Lancet* 1989; II: 439-440.

8. Thomas P, Crowell E, Mathew M. Intrathecal antitetanus serum (ATS) and perenteral betamethasone in the treatment of tetanus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982; 76(5): 620-623.
9. Sanders R, Martyn B, Joseph R, et al. Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus. *Lancet* 1977, I: 974-977.
10. Vakil B, Armitaje P, Clifford R, et al. Therapeutic trial of intracisternal human tetanus immunoglobulin in clinical tetanus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73(5): 579-583.
11. Abrutyn E, Berlin J. Intrathecal therapy in tetanus. A meta-analysis. *JAMA* 1991; 266(16): 2262-2267.
12. Manson-Bach PEC, Bell DR. Tetanus. En: Manson-Bach PEC, Bell DR, ed. *Manson's tropical diseases*. 19<sup>a</sup> ed. London: Bailliere Tindall, 1987: 579-582.
13. Lopez M, Diniz I, Méndez J, et al. Tratamiento intensivo del tétanos clínico. *Bol Of Sanit Panam* 1975; 78: 138-147.
14. Jolliet P, Magnenat J, Kobel T, et al. Aggressive intensive care treatment of very elderly patient with tetanus is justified. *Chest* 1990; 97(3): 702-705.
15. Trujillo M, Castillo A, Guevara P, et al. Tetanus in the adult: intensive care and management experience with 233 cases. *Critical Care Med* 1980; 8(7): 420-422.
16. Trujillo M, Castillo A, Manzo a, et al. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 1987; 92(1): 63-65.
17. Edmonson R, Flowers M. Intensive care in tetanus: management, complications, and mortality in 100 cases. *Br Med J* 1979, 1: 1401-1404.
18. Adams E B. Tetanus. En: Weatherall D J. Ed *Oxford textbook of medicine* 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1987: 5265-5270.
19. Garnier M. Tetanus in patients three years of age and up. A personal series of 230 consecutive patients. *Am J Surg* 1975; 129: 459-463.
20. Singh G, Sikka P, Gupta M. Tetanus-a method of scoring to determine the prognosis. *Indian J Med Sci* 1986, 40(4): 124-128.
21. Bademosi O. The prognostic features of biochemical investigations in tetanus. *Am J Med Sci* 1979, 278(2): 167-172.
22. Smythe P, Bull A. Treatment of tetanus with special reference to tracheotomy. *Br Med J* 1961, I: 732-736.
23. Brand D, Acampora D, Gottlieb L, et al. Adequacy of antitetanus prophylaxis in six hospital emergency rooms. *N Engl J Med* 1983; 309(11): 636-640.
24. Luisto M. Tetanus in Finland: diagnostic problems and complications. *Ann Intern Med* 1990; 22: 15-19.
25. Ogunyemi A. The clinical recognition of subacute tetanus. *J Trop Med Hyg* 1986; 89: 131-135.
26. Martín R. Clostridium tetani (tetanus) En: Mandell G, Douglas R, Bennett J, ed, *Principles and practise of infectious disease*. 2<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 1985: 1355-1359.
27. Yadav Y, Kala P, Yadav S. Respiratory complications in tetanus. *Indian J Med Sci* 1989, 43(12): 318-322.
28. Keilty S, Gray R, Dundee J, et al. Catecholamine levels in severe tetanus. *Lancet* 1968; II: 195.
29. Benedict C R, Kerr J H. Assessment of sympathetic overactivity in tetanus. *Br Med J* 1977, II: 806.
30. Buchanan N, Smith L, Cane R, et al. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. *Br Med J* 1978; II: 254-255.
31. Dundee J, Morrow W. Labetalol in severe tetanus. *Br Med J* 1979; I: 1121-1122.

32. King W, Cave D. Use of esmolol to control autonomic instability of tetanus. *Am J Med* 1991; 91: 425-428.
33. Rocke d, Wesley a, Pather M, et al. Morphine in tetanus the management of sympathetic nervous system overactivity. *S Afr Med J* 1986; 70: 6666-668.
34. Rie M, Wilson R. Morphine therapy controls autonomic hiperactivity in tetanus. *Ann Intern Med* 1978; 88(5): 653-654.
35. Sutton D, Tremlett M, Woodcook T, et al. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the use of magnesium sulphate and clonidine. *Intensive Care Med* 1990; 16(2): 75-80.
36. Bennet M. Postabortal and postpartum tetanus. A review of 19 cases. *S Afr Med J* 1976; 50: 513-516.
37. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicilin and metronidazole. *Br Med J* 1985; 291:648-650.
38. Heurich a, Brust J, Ritcher R. Management of urban tetanus. *Med Clin NA* 1973, 57(6): 1373-1381.
39. Stoll b. Tétanos. *Clin Pediatr N A* 1979; 26(2): 414-429.
40. Femi-Pearse D. Experience with diazepam in tetanus *Br Med J* 1966; II: 862-865.
41. Tekur U, Gupta A, Tayal G. Et al. Blood concentrations of diazepam and its metabolites in children and neonates with tetanus. *J Pediatr* 1983; 102(1): 145-147.
42. Buchanan N, Cana R. Liver function test and te prolonged use of high-dose diazepam with special reference to tetanus. *S Afr Med J* 1978, 53: 768.
43. Kapoor W, Carey P, Karf M. Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus. *Arch Intern Med* 1981; 141: 944-945.
44. Bennet M. Postabortal and postpartum tetanus. A review of 19 cases. *S Afr med J* 1976; 50: 513-516.
45. Varonesi R, Focaccia R. "Como diagnosticar e tratar o tétano" *Rev Bras Med* 1983; 40(5): 149-254.
46. Flowers M, Edmonson R, Long-Term recovery from tetanus: a study of 50 survivors. *Br Med J* 1980; 280: 303-305.
47. Kendall M, Clarkes S. Prolonged como after tetanus. *Br Med J* 1972, 1: 354-355.
48. Gutiérrez C. Tétanos post aborto. *Diagnóstico* 1987, 19: 133-139.
49. Roizen MF, Feeley TW. Pancuronium bromide. *Ann Intern Med* 1978; 88(1): 64-68.
50. Tavares W, Kein L, Torres Filho S. et al. Tétano recorrente e tétano recrudescente. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982; 24(2): 107-115.
- Illis L. Neurological and electroencepalographic sequelae of tetanus. *Lancet* 1971; I 826-830.