

# Artículo Estudiantil

## Neurotoxina Tetánica: Características e Importancia

José Manuel Gómez Barón<sup>1</sup>  
Ana Marcela Orozco Villarreal<sup>1</sup>  
Heidi Celina Oviedo Acevedo<sup>1</sup>

### Resumen

**E**l *Clostridium tetani* es una bacteria Gram positiva, estrictamente anaerobia y no invasiva. Este microorganismo produce la enfermedad llamada **tétanos**, la cual se presenta cuando la toxina tetánica, producida por la bacteria en laceraciones provocadas en piel o mucosas, viaja por vía hematogena o linfática hasta al el Sistema Nervioso. La neurotoxina actúa en las interneuronas GABAérgicas y glicinérgicas ubicadas a nivel medular en donde se une a una proteína de las vesículas sinápticas, la sinaptobrevina II (VAMP II), inhibiendo su fusión con la membrana de la neurona presináptica y evitando de esta manera la liberación del neurotransmisor.

La acción de la neurotoxina en el Sistema Nervioso Central, se puede expresar en diferentes formas clínicas: localizada, cefálica, neonatal y generalizada; cada una con signos y síntomas específicos.

### Palabras Clave

Tétanos, toxina tetánica, *Clostridium tetani*, sinapsis, interneuronas.

### INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad aguda de notificación obligatoria en el territorio colombiano a causa de su alta incidencia y de las nefastas consecuencias que acarrea. En 1997 se presentaron 46 casos de tétanos a nivel nacional. Los departamentos más afectados fueron Bo-

<sup>1</sup> Estudiantes de quinto semestre Facultad de Medicina UNAB

Correspondencia:  
Juan Manuel Gómez  
josem68@ hotmail.co

lívar con 2 casos de tétanos neonatal y 4 casos de tétanos de otros tipos, y Valle con 6 casos de tétanos neonatal; representando, cada uno, el 13% de los casos reportados. En cuanto a las regiones, la Costa Atlántica fue la más afectada. Datos recientes informan una cifra alarmante de 1 caso de tétanos neonatal a la semana<sup>1</sup>. Las campañas de promoción y prevención, que incluyen la vacunación, han llevado a una disminución en la incidencia de esta enfermedad.

La causa del tétanos es la neurotoxina tetánica producida por el *Clostridium tetani*. Esta bacteria es un bacilo Gram-positivo, estrictamente anaerobio y no invasivo. Tiene 5 componentes inmunógenos (Tabla 1), y un período de incubación promedio de 14 días. Es móvil (flagelado) y forma endosporas fácilmente, la cual es la forma infectante. Mide 0.3 – 0.6 x 3 – 6 mm, tiene habitualmente forma de palillo de tambor o raqueta de tenis. Sus formas vegetativas son lábiles a las condiciones físicas y químicas del medio y a procedimientos de asepsia y antisepsia a diferencia de las esporas. Su hábitat son las capas superficiales del suelo, especialmente tierra de cultivo, así como el aparato gastrointestinal, siendo más común en regiones densamente pobladas con climas calientes y húmedos<sup>2,3,4</sup>.

Es importante que el personal de salud reconozca la importancia del tétanos en nuestro medio, como un problema de salud pública, para poder identificar sus factores de riesgo y actuar frente a ella de forma rápida y efectiva. De igual manera, para comprender las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, es fundamental conocer el mecanismo de acción de la bacteria y de su toxina. La investigación en este sentido permitirá en un futuro, desarrollar fármacos que puedan actuar a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), puesto que con los utilizados actualmente sólo se logra eliminar la bacteria y la toxina circulante.

En el presente artículo se describen las características de la toxina y sus mecanismos de acción en el sistema nervioso (SN), teniendo como base el proceso de neurotransmisión normal. Se presenta también, una revisión general de las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad y su abordaje terapéutico.

**Tabla 1. Componentes inmunógenos del *Clostridium tetani***

Componente antigénico	Características
Antígeno somático (O)	Único. Se usa como diagnóstico (inmunofluorescencia directa)
Antígeno flagelar (H)	Proteico y termolábil. Permite clasificar al microorganismo en 10 serotipos
Antígeno esporal	Único y termolábil
Neurotoxina	Idéntica para todas las cepas del germen. Responsable del cuadro clínico
Hemolisina	Oxigenolábil

## INFECCIÓN POR *Clostridium tetani*

El *Clostridium tetani* penetra al organismo por heridas cortopunzantes o laceraciones, infección dental después de cirugía, aborto, quemaduras, otitis, administración parenteral de fármacos, etc. Estas lesiones tisulares, hacen que las enzimas y bacterias aeróbicas localizadas en el sitio de la lesión capten la mayor parte del oxígeno, promoviendo la aparición de un medio anaerobio adecuado para la instauración y reproducción del *Clostridium tetani*. La toxina es codificada por el DNA plasmídico de la bacteria, y producida por ésta principalmente en su período de crecimiento exponencial, liberándola por un proceso de autólisis<sup>3,4,5,6</sup>.

Las esporas pueden permanecer en el cuerpo durante mucho tiempo y producir la enfermedad después de un trauma o lesión, que se acompañe de isquemia o necrosis tisular y produzca condiciones locales con baja tensión de oxígeno<sup>3</sup>.

## TOXINA TETÁNICA

### Características moleculares

La toxina tetánica es una haloproteína termolábil, de peso molecular 150.000 Daltons. Se presenta en dos formas moleculares diferentes: intracelular y extracelular. La primera es una cadena única y se encuentra dentro de la bacteria. La forma extracelular se forma fuera de la misma a partir del clivaje de la forma intracelular por acción de proteasas, formando una cadena pesada (H) de 100.000 Daltons y una cadena liviana (L) de 50.000 Daltons, unidas por un enlace disulfuro<sup>3,4,6</sup>.

La cadena L contiene en su secuencia una porción His-Glu-X-X-His para la unión del zinc, que la clasifica dentro del grupo de las metaloproteasas, como zinc-endopeptidasa. El contenido de zinc de la toxina oscila entre 0.75 y 1.05 gramos de átomos por mol de toxina, y se considera que el zinc es un elemento indispensable para poder ejercer sus acciones en las sinapsis del SN<sup>3,5,6,7,8</sup>.

## ACCIONES DE LA TOXINA TETÁNICA EN EL SISTEMA NERVIOSO

Después de liberada por la bacteria, la toxina viaja por vía linfática o circulatoria hasta llegar a la unión neuromuscular. Allí, la cadena H se une con los gangliósidos presentes en la membrana de las terminaciones nerviosas, los cuales funcionan como receptores de la toxina, y genera un ambiente ácido activando canales iónicos transmembrana. Todo lo anterior facilita que la cadena L se internalice en las neuronas motoras e inicie su recorrido en el SN (Fig. 1).

Se han propuesto otros sitios de acción de la toxina tetánica, como por ejemplo las células cromafines de la

médula adrenal en donde utilizan un mecanismo de acción semejante al observado en el sistema nervioso<sup>9</sup>, el cual será mencionado más adelante.

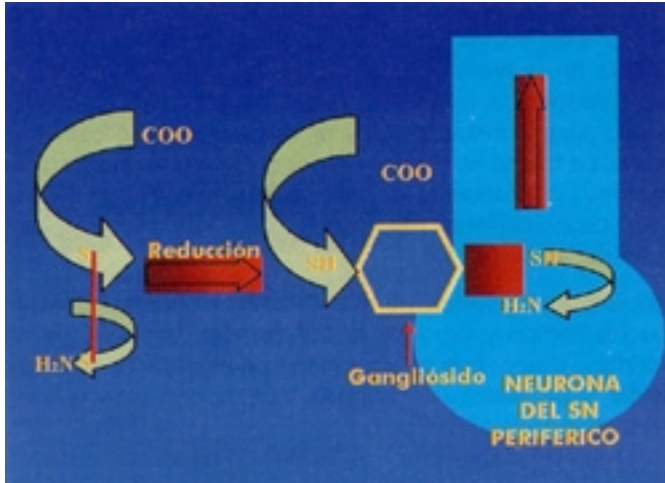


Figura 1. Mecanismo de Internalización de la Toxina Tetánica en el Sistema Nervioso.

La toxina tetánica se transporta a través de los axones motores dentro de vesículas, e ingresa al sistema nervioso central por las raíces anteriores hasta alcanzar las astas anteriores de la médula espinal donde se acumula en los somas de las neuronas motoras  $\alpha$ . De allí, se libera retrógradamente para actuar sobre las interneuronas inhibitorias espinales (Fig. 2).

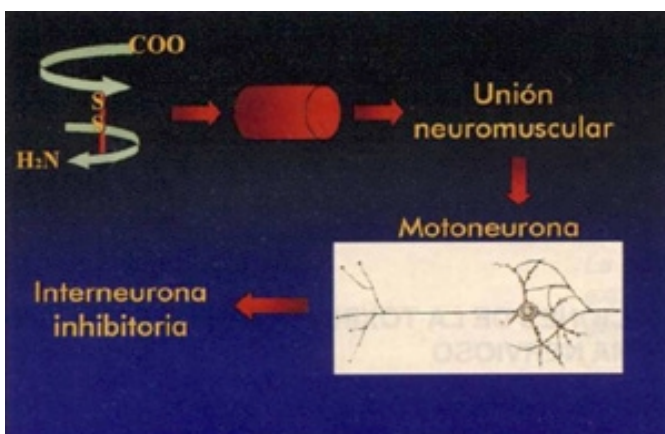


Figura 2. Transporte de la Neurotoxina Tetánica hasta su sitio de acción en el Sistema Nervioso.

Para comprender el mecanismo de acción de la toxina tetánica, debemos recordar como se lleva a cabo el proceso de liberación normal de un neurotransmisor. Este proceso inicia con la llegada de un potencial de acción al terminal axónico produciéndose apertura de canales de

sodio dependientes de voltaje, despolarización de la membrana del terminal sináptico, y apertura de canales de potasio, lo cual permite la salida de este ion y la repolarización de la membrana. Los canales de calcio dependientes de voltaje presentes en el terminal axónico, permiten la entrada de este ion cuando llega el potencial de acción y la posterior activación de los mecanismos responsables de la liberación del neurotransmisor<sup>5,10,11,12</sup>.

El neurotransmisor se encuentra contenido en una serie de vesículas, las cuales se encuentran distribuidas de manera no uniforme en la región presináptica, agrupadas formando cuerpos densos. Al producirse el potencial de acción, el aumento del calcio intracelular da inicio a una serie de eventos, en los cuales intervienen proteínas presentes en la membrana de la vesícula y del terminal presináptico, y que finalmente permiten que las primeras se desplacen hasta la membrana iniciando el proceso de fusión y exocitosis (Fig. 3).

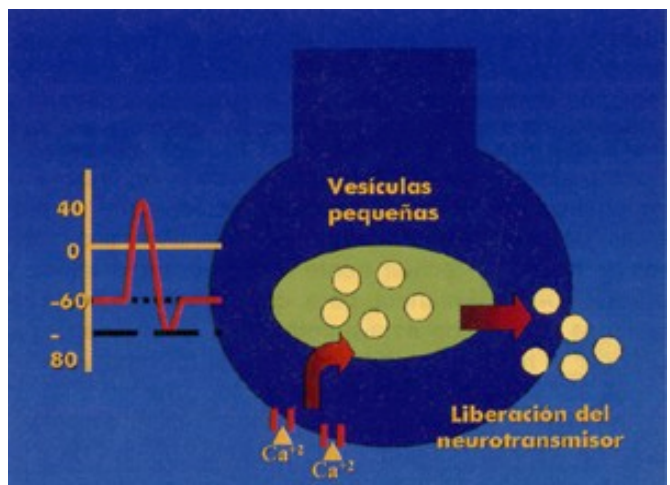


Figura 3. Proceso de liberación de los neurotransmisores.

En condiciones de reposo las vesículas sinápticas se encuentran adheridas al citoesqueleto por medio de las sinapsinas, proteínas presentes en la membrana de las mismas, que impiden su movilización accidental. Al entrar el calcio se produce la fosforilación de estas proteínas por acción de una proteincinasa dependiente de calmodulina, lo cual hace que se pierda la fijación al citoesqueleto, permitiendo que las vesículas se desplacen hacia la zona activa<sup>11</sup>.

En este punto se da comienzo al proceso de exocitosis, que inicia con la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana de la neurona. Esta fusión se da a través del ensamblaje de diferentes proteínas (Fig. 4.A): la syntaxina, proteína de la membrana neuronal, ejerce el papel de receptor, y las sinaptobrevinas, proteínas de la membrana asociadas a la vesícula (VAMP), son los ligandos. También es importante mencionar a la N-etilmaleimida (NSF) y la proteína soluble de fijación a la NSF

(SNAP), las cuales participan en este proceso de fusión<sup>10,11,12</sup>. Todas estas proteínas forman un complejo llamado partícula 20S (Fig. 4.B), que permite la fusión de la vesícula con la membrana de la neurona presináptica<sup>11</sup>.

El siguiente paso en la liberación del neurotransmisor, es la formación de un poro de fusión. Este proceso es mediado por la acción de la sinaptotagmina, proteína transmembranal, la cual tiene un dominio de unión al calcio que le permite la fusión con los fosfolípidos de la membrana presináptica, y la sinaptofisina, proteína que parece ocupar el espesor de la membrana de la vesícula y tiene la capacidad de formar un canal iónico en la membrana de ésta. El proceso de formación del poro no se ha logrado esclarecer en su totalidad, ya que ocurre muy rápidamente (una fracción de milisegundo)<sup>11</sup>.

Una vez formado este poro, se produce la liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica. Desde aquí, el neurotransmisor puede seguir diferentes vías, la principal de las cuales es su unión con los receptores postsinápticos<sup>11</sup>.

El blanco de la toxina tetánica es la sinaptobrevina II

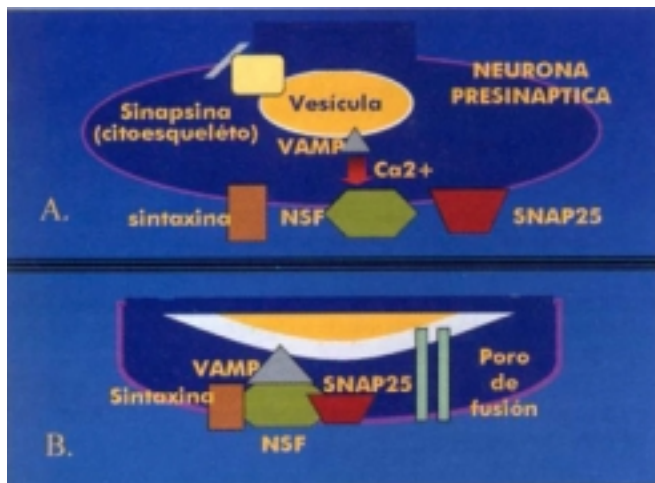


Figura 4. Proteínas asociadas al proceso de exocitosis. A, proceso de exocitosis. B, partícula 20S.

(VAMP II). Esta sufre un proceso proteolítico, por hidrólisis a nivel de la unión peptídica Gln76-Phe77 (el sustrato mínimo para la acción de la toxina tetánica es la secuencia 39-88 de la sinaptobrevina II)<sup>3</sup>; con lo cual se producen residuos de aminoácidos de diferente carga, polaridad y tamaño<sup>3,5,13,14,15</sup>.

La consecuencia final de este clivaje proteico, es la ausencia de fusión de la vesícula con la membrana presináptica y del proceso de exocitosis del neurotransmisor. La traslocación de la vesícula se da de una forma normal, puesto que la cadena liviana de la toxina no actúa sobre la calmodulina, ni tampoco su acción causa la muerte de las interneuronas sobre las que actúa.

La razón por la cual la toxina tetánica actúa selectivamente en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas y glicinérgicas, parece radicar en la presencia, también selectiva, de las sinaptobrevinas II (VAMP II) en estas neuronas<sup>16</sup>. La ausencia de mecanismos inhibitorios en las astas anteriores de la médula lleva a un aumento en la activación de las neuronas motoras en respuesta a la estimulación sensorial, produciéndose de esta manera, contracciones generalizadas y simultáneas de la musculatura agonista y antagonista (espasmo tetánico)<sup>3,4,5,17</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL TÉTANOS

La enfermedad se clasifica de la siguiente manera según sus manifestaciones clínicas:

**Localizado (local):** Se presentan espasmos dolorosos en el grupo de músculos cercanos al sitio de infección. Usualmente se presenta como un cuadro autolimitado<sup>11,17</sup>.

**Cefálico:** Variante del tétanos localizado. Se caracteriza por parálisis variable de los nervios craneales (principalmente el VII). Se puede presentar como **tétanos oftalmopléjico** el cual se desarrolla después de una herida penetrante en ojo, llevando a parálisis del III par craneal con sus correspondientes implicaciones clínicas<sup>11,17</sup>.

**Generalizado:** Es la presentación clínica más frecuente de la enfermedad y se manifiesta por alteración de la porción motora del V par craneal. Se manifiesta por espasmos de la musculatura masetera (trismo), convulsiones tónicas, intermitentes e impredecibles, que surgen de manera paroxística y sin coordinación (Tabla 2). La manifestación clínica de los espasmos musculares con mayor relevancia es el opistótonos, definido como un espasmo muscular en nuca y dorso, que hace que el cuerpo adopte una forma un arco apoyado por el occipucio y los talones (Fig. 5)<sup>11,17</sup>.



Figura 5. Fotografía que muestra una posición de opistótonos.

Tabla 2. Manifestaciones del tétanos generalizado.

- Trismo
- Espasmos musculares generalizados
- Convulsiones tónicas
- Fracturas (dependiendo de la intensidad de la contracción)
- Opistótonos
- Dificultad respiratoria (compromiso de músculos respiratorios y de laringe)
- Fiebre
- Sudoración
- Taquicardia

**Neonatal:** Es una variante del tétanos generalizado. Se da en neonatos con una presentación clínica muy severa, casi siempre mortal. En estos casos, la infección no se produce por herida alguna, sino por contaminación del muñón umbilical <sup>11,17</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento se debe iniciar de inmediato. Este se debe hacer con base en tres niveles de acción: los síntomas, el microorganismo y las complicaciones que puedan presentarse. Además se debe aislar al paciente para evitar que se susciten los episodios por estímulos externos.

Los pasos a seguir son:

1. Antitoxina tetánica (g-globulina) + refuerzo con toxoide tetánico (inmunidad permanente).
2. Hospitalizar en Unidad de Cuidados Intensivos según severidad.
3. Extirpar tejidos necróticos, retirar cuerpos extraños de la herida y drenar abscesos.
4. Vigilar signos vitales, aspirar secreciones nasales y bucales evitando apnea por obstrucción.
5. Mantener el equilibrio líquido y electrolítico.
6. Nutrición.
7. Penicilina por 7 días.
8. Tratamientos de espasmos musculares (barbitúricos, fenotiazinas y diazepam).

## AGRADECIMIENTOS

A los siguientes profesores que participaron en la elaboración del documento base de esta publicación, doctores: Luis Alfonso Díaz Martínez, Claudia Bárcenas Cuadros, Hilda Leonor González Olaya.

## SUMMARY

*Clostridium tetani* is a Gram positive bacterium, strictly anaerobic and non-invasive. This microorganism produces an illness called tetanus that appears when the tetanus toxin (produced by the bacterium in accidental or non-accidental injuries to the skin or mucous membranes). It goes through hematogenic or lymphatic vias, until it reaches the central nervous system and where, at the site of the GABAergic and glycinergic interneurons, the neurotoxin binds to the synaptobrevin II (VAMP II) inhibiting the fusion of the vesicles with the presynaptic neuron membrane, thus preventing the liberation of the neurotransmitter.

This inhibition can be expressed in different clinical ways, such as localized, cephalic, neonatal and generalized tetanus; each one of these presentation has a specific group of signs and symptoms.

**Key words:** Tetanus, tetanus toxin, *Clostridium tetani*, synapse, interneurons.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud: Instituto Nacional de Salud. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Bogotá.
2. Diccionario de Medicina. Barcelona, España Editorial: Océano; 1996.
3. Rood J, McClane B, Songer G. THE CLOSTRIDIA: Molecular biology and pathogenesis. San Diego: Academic Press; 1997.
4. Velez H, Borrero J, Restrepo J. Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas. Medellín, Colombia: Corporación de investigaciones biológicas – CIB; 1996.
5. Dayanithi G, Stecher B. Exploring the functional domain and the target of the tetanus toxin light chain in neurohypophysial terminals. *Neuromagazine*. 1994; 58 (2): 423-31.
6. Hooper NM. Families of zinc metalloproteases. *FEBS*. 1994: 1-6.
7. Schiavo G, Rossetto O, Benfenati F. Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Annals of New York Academy of Science*. 1994; Medline.
8. Schiavo G, Poulain B, Rossetto O. Tetanus toxin is a zinc protein and its inhibition of neurotransmitter release and protease activity depend on zinc. *EMBO Journal*. 1992; Medline.
9. Hohne-Zell B, Ecker A, Weller U. Synaptobrevin cleavage by the tetanus toxin light chain is linked to the inhibition of exocytosis in chromaffin cells. *FEBS*. 1994; Medline.
10. Hunt JM, Bommert K. A Post-Docking role for synaptobrevin in synaptic vesicle fusion. *Neuron*. 1994; 12: 1269-79.
11. Jessell T, Kandel Eric, Schwartz James. *Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice – Hall International. 1997.
12. Matsuda Morihiro, Okabe T. Tetanus toxin and clostrium perfringens enterotoxin as tools for the study of exocytosis. *Annals New York academy of science*.
13. Coffield JA, Consideine RV. The rol of transglutaminase in the mechanism of action of tetanus toxin. *J Biol Chem*. 1994; 269 (39): 24454 -58.
14. Galli T, Chilcote T. Tetanus toxin-mediated cleavage of cellubrevin impairs exocytosis of transferrin receptor-containing vesicles in CHO cells. *The Journal of Cell Biology*. 1994; 125 (5): 1015-24.
15. Schiavo G, Rossetto O. Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Annals New York academy of science*. 65-74.
16. Cornille F, Martin L, Cussac D. cooperative exosite-dependent cleavage of synaptobrevin by tetanus toxin light chain. *J Biol Chem*. 1997; Medline.
17. Auger RG. AAEM Minimonograph #44: diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle and nerve*. 1994: 1250-60.