

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



REVISION BIBLIOGRAFICA TETANOS EN EL CABALLO

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

LUIS JAVIER VELAZQUEZ GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. M. V. Z. EFRAIN PEREZ TORRES

GUADALAJARA, JAL., NOVIEMBRE 1992

15645 / 016774
V816
GA

DEDICO ESTA TESIS:

A DIOS por darme la vida
y oportunidad de estudiar.

Con especial recuerdo a mi Pa-
dre Jorge (QEPD) que fué y se-
rá ejemplo a seguir.

A mi Madre Ana Marín que
con su esfuerzo logró sa-
carnos adelante.

A mis Hermanos Lourdes, Tere-
sita, Rosa, Carmela, Enrique,
y Jorge que con su apoyo mo-
ral lograron que yo estudiara.

Con mucho cariño y espe-
cial mención a Leobardo
(QEPD) y Madel Rosario -
Guzmán Guzmán que en to-
do momento me apoyaron.

A Leobardo, Patricia, Ana Ro-
sa, Héctor A, María Teresa y
Laura por su apoyo, gracias.

A Mi Director de Tesis:
Dr. MVZ Efraín Pérez To-
rres, por darme el tiem-
po necesario para lograr
este trabajo.

Con afecto a Pedrito y Estela, que con su apoyo moral siempre estuvieron a mi lado, muchas gracias.

Con amor a mi esposa Ma. Elena que ha sido una ayuda invaluable para que este logro se lleve a cabo, gracias por tu tiempo y paciencia.

A Mis hijos Erika Paulina, Jorge Luis, Egly Fabiola, para que con el tiempo sepan valorar este esfuerzo, su padre - que los quiere.

A la Universidad de Guadalajara, por haberme formado como Profesionista.

A mi H. Jurado:
MVZ Minerva Soto Rosales
MC Ma. Esther Albarrán Rdz.
MVZ Norma Angélica Sandoval
gracias.

I N D I C E

RESUMEN.....	X
1. INTRODUCCION	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2. JUSTIFICACION	5
1.2.1. OBJETIVOS	5
1.2.2. METODOLOGIA	5
1.2.2.1. RESULTADOS	6
2. ETIOLOGIA	7
2.1. MORFOLOGIA Y BIOQUIMICA DEL CLOSTRIDIUM TETANI	7
2.2. TOXINA TETANICA.....	8
2.2.1. TETANOLISINA	8
2.2.2. NEUROTOXINA	10
2.2.2.1. OBTENCION Y PURIFICACION.....	10
2.2.2.2. CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS.....	11
2.2.2.3. ESTRUCTURA MOLECULAR	11
2.2.3. PRINCIPIO NO ESPASMOGENICO	16
3. EPIDEMIOLOGIA	19
3.1. ORIGEN Y PROPAGACION DEL CLOSTRIDIUM TETANI	19
3.2. MORBILIDAD.....	19
4. PATOGENESIS.....	23
4.1. SUSCEPTIBILIDAD	23
4.2. VIAS DE CONTAMINACION, MULTIPLICACION Y FORMACION DE TOXINA	24
4.3. DISEMINACION DE LA TOXINA DENTRO DEL CUERPO	27
4.3.1. DISTRIBUCION EN EL SISTEMA VASCULAR	27
4.3.2. ASCENSO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	28
4.3.3. BARRERA HEMATO-ENCEFALICO	32
4.3.4. VIAS DE DISEMINACION Y FORMAS DE MANIFESTACION CLINI- CA DEL TETANOS.....	32
4.4. PUNTO DE ATAQUE Y MECANISMO DE ACCION DE LA TOXINA	34
4.4.1. RECEPTORES DE LA TOXINA	34
4.4.2. PUNTOS DE ATAQUE DE LA TOXINA	36
4.4.2.1. EFECTO PERIFERICO	36

4.4.2.2.	EFFECTO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO	37
5.	PROFILIXIA	38
5.1.	INMUNIDAD PASIVA	38
5.2.	INMUNIDAD ACTIVA	41
5.3.	VACUNACION SIMULTANEA	48
5.4.	PROFILAXIS EN POTRILLOS	50
5.5.	MEDIDAS PROFILACTICAS EN CASO DE HERIDAS	52
6.	SINTOMAS Y FORMAS DE TETANOS	55
6.1.	TIEMPOS DE INCUBACION	55
6.2.	SINTOMAS CLINICOS	56
6.3.	FORMAS DE TETANOS	58
7.	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	60
8.	DIAGNOSTICO	61
9.	HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS	62
10.	PRONOSTICO	63
11.	TERAPIA	65
11.1	MEDIDAS CAUSALES	65
11.1.1.	TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA HERIDA	66
11.1.2.	ANTIBIOTICOTERAPIA	66
11.1.3.	NEUTRALIZACION DE LA TOXINA	67
11.2.	TERAPIA SINTOMATICA	71
11.2.1.	SEDACION Y RELAJACION MUSCULAR	72
11.2.1.1.	SEDANTES	72
11.2.1.2.	RELAJANTES MUSCULARES	78
11.2.1.2.1.	RELAJANTES MUSCULARES DE EFECTO PERIFERICO	78
11.2.1.2.1.1.	GRUPO CURARE	79
11.2.1.2.1.2.	GRUPO DEKAMETONIO	80
11.2.1.2.1.3.	TERAPIA DEL TETANO ASOCIADO A RELAJANTES MUSCULARES DE EFECTO PERIFERICO	81
11.2.1.2.2.	RELAJANTES MUSCULARES DE EFECTOS CENTRAL	82
11.2.1.2.2.1.	ETERGLICERINA	82
11.2.1.2.2.2.	TRANQUILIZANTES	87
11.2.2.	TERAPIA DE APOYO	93
12.	DISCUSION	95

13.	CONCLUSIONES	97
14.	BIBLIOGRAFIA	100

RESUMEN

En este trabajo se presenta una revisión sobre el análisis de la literatura referente a la situación que prevalece sobre la enfermedad del tétanos. Dentro de este concentrado los resultados de la teoría, estudios clínicos y experimentales concernientes a la etiología, epidemiología, patogénesis, sintomatología, diagnóstico, Pronóstico y Terapia del tétanos, están sistemáticamente discutidos comparativamente.

La práctica de una profilaxia y terapia de tétanos eficiente siempre ha sido de sumo interés para la práctica veterinaria y han mejorado satisfactoriamente la solución científica que ha sido desarrollada únicamente a los aspectos profilácticos.

De tal forma que una inmunización activa garantiza una protección real y efectiva contra la enfermedad del tétanos, la práctica rutinaria por lo tanto es recomendable para todos los caballos.

Para una inmunización básica se aplicará una primera vacunación a los 3 meses de edad y una segunda vacunación de 4-8 semanas más tarde. Se puede aplicar una revacunación al año, y después, refuerzos cada 3-5 años. La yegua puede recibir un refuerzo de 4-8 semanas antes del parto.

En relación a la inmunización activa y pasiva combinada, esta se debe de aplicar en caso de lesiones en los caballos y después de 4 semanas se repetirá una inyección de toxoide.

Con referencia a la eficacia de los métodos de terapia, es necesario se realicen inmediatamente, ya que aún no se dispone de una terapia causal efectiva y la atención médica debe limitarse a medidas sintomáticas.

Después de la evaluación de todos los datos disponibles y siguiendo con la exposición acerca de la prevaleciente terapia del tétanos

en el caballo, puede establecerse que:

1. Es de importancia básica para una terapia efectiva que el tratamiento sea empleado inmediatamente a la aparición de los primeros síntomas.

2. A un caballo adulto deberá aplicarse 50,000 U.I (50 ml) de Antitoxina por una sola vez vía suboccipital, y por 3-4 días, 50000 UI vía IM o IV, dos veces al día.

3. Puede aplicarse penicilina a dosis de 7-10 millones UI. por ' 3-4 días.

4. Se recomienda de preferencia Valium para sedar y relajar y al mismo tiempo como medicamento curativo. Se inyectará en dosis de 0.2-0.3 mgs/kg peso de 2-3 veces diarias por vía intramuscular.

En relación a las publicaciones que fueron consultadas para la ' realización de este trabajo hay que hacer notar que fueron revistas de ' Medicina Humana y Veterinaria, como son Boletines del Hospital John Hop- kins, Journales de Asociaciones Médicas, Boletines de Biología Médica Ex perimental, Inmunología, Fisiología, Neurofarmacología Journal Americano Med. Veterinaria, Journal Veterinaria Equino, Journal de Patología Com parativa, Journal Australiano Veterinario, Revista Investigación Veterina- ria.

Se han citado 298 trabajos diferentes que fueron publicados a ' partir del año 1930-1991, y además se ha hecho una búsqueda minuciosa en publicaciones actuales en el Current Contents de los últimos 4 años y so lo citan otros tipos de clostridios que afectal al humano.

1. INTRODUCCION.

El tétanos es una enfermedad producida por el Bacilo Clostridium tetani que presenta características muy peculiares, ya que es anaerobio, móvil, esporogeno, y produce toxinas como la tetanolisina que produce hemólisis en los hematíes, y la tetanoespasmina que ataca el sistema nervioso central, es gram positivo, sus lados son paralelos y sus extremos redondeados, las esporas son terminales y se desarrollan en forma óptima a 37 grados centígrados, y se tiñen especialmente, son tan resistentes que sobreviven posiblemente por años en el suelo y en estiércol de los animales domésticos por meses. (Bisping W. 1979; Ildrim I; A.R. Meira y M.L. Furcolow 1969; Veronesi R. 1967 a).

El período de incubación varía según la gravedad del caso, sobre toda la distancia entre la puerta de entrada y el sistema nervioso central por lo regular el trismo es uno de los primeros síntomas del cuadro clínico del tétanos, cualquiera que sea la puerta de entrada de la infección, sobre todo en el hombre y en el equino, indica que las neuronas del trigémino fijan la toxina más rápidamente que otras neuronas motrices. (Helting et al 1979).

El descubrimiento y descripción del Bacilo Clostridium tetani fué en 1884 (Nicolaier) y la identificación de la toxina fué en 1890 (Berhing y Kitasato), fueron estudiadas ampliamente en Medicina Humana y Medicina Veterinaria.

Las esporas fueron encontradas en excrementos de animales domésticos sanos sobre todo en el equino, bovino, ovino, canino, rata y también en el intestino del humano. (Terplan 1953; Wilson y Miles 1975).

La importancia en Medicina Humana radica en los numerosos investigadores, realizando trabajos experimentales que han servido para el avance de la medicina y evitar el padecimiento por medio de la inmunización, ya que desde la Primera Guerra Mundial se redujo el número de casos de tétanos con la introducción de la Seroprofilaxia. (Weiser y Bunte; 1965, 1975).

Igualmente el tétanos se redujo notablemente cuando fue establecida la inmunidad activa en la Segunda Guerra Mundial, luego de su prueba en los soldados. (Schmidt 1952; Burrows et al 1968).

Por lo que respecta a la Medicina Veterinaria es en relación a los estudios experimentales que se han realizado en diferentes especies animales, como por ejemplo, que la toxina purificada de tétanos al ser inyectada debajo de la piamadre del perro provocaba convulsiones que duraban largo tiempo, y que la toxina tetánica no atravesaba la placenta de la coneja cuando se inyectaba en la sangre materna o en cavidades torácicas y amnióticas del feto. (Carrera R. y Linar; 1962; Fedinec A.A, 1962).

De aquí se parte para considerar que el tétanos hoy en día es una enfermedad que puede evitarse a través de la inmunidad activa correcta y puede ser alcanzada una protección confiable contra esta enfermedad. (Ansarí M.M. y L.E. Matros 1982).

De tal forma que el Médico Veterinario Zootecnista encontrará pacientes con sintomatología que hará sospechar que se trata del tétanos por la marcada rigidez muscular y con ataques convulsivos frecuentes, por lo que las posibilidades terapéuticas en ese caso se reducen a tratamientos sintomáticos con tranquilizantes, relajantes musculares para controlar parcial o pasajeramente los ataques convulsivos que produce la toxina en el sistema nervioso central.

El presente trabajo expone un estudio sobre la numerosa literatura que existe sobre el tétanos en el caballo y una panorámica teórica de los aspectos más relevantes de esta enfermedad, además presenta los resultados de estudios experimentales y el estado actual de la investigación relacionada con la Etiología, Epidemiología, Patogenesis, Profilaxis, Diagnóstico y Terapia. Es de hacer notar que para el presente trabajo se contó con información solicitada al extranjero acerca del tema, y en especial de revistas nacionales e internacionales de Medicina Veterinaria.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Siendo el Tétanos una enfermedad de distribución universal y conocida siempre por el hombre, tiene como características una alta incidencia en zonas donde hay poblaciones de bajo desarrollo y los programas de inmunización profiláctica son nulos o inadecuados. (Nuytra-Mocsy-Marek, Manning, 1947).

Así, en países desarrollados como el Reino Unido donde la incidencia del Tétanos es alta, aún no se ha podido definir la importancia económica precisa del tétanos y menos en la especie que nos ocupa, en este caso la del equino, ya que ni siquiera existen datos de la totalidad de equinos y además porque la enfermedad no es notificada, sin embargo, su importancia no solo se mide por el valor económico. (J. Scarnell 1986).

Durante mucho tiempo se han tratado las enfermedades infecciosas con gran interés tanto público como científico, y el Tétanos se encuentra entre ellas. También en algunas áreas se reconoce que el riesgo de infección es particularmente alto, en especial en el potro recién nacido. De aquí se parte para tener en cuenta que la profilaxis en equinos es importante debido al alto índice de mortalidad en animales afectados por esta enfermedad. (J. Scarnell 1986; Wintzer H.J.; D. Körber y Holland, 1975).

En México existen alrededor de 5'524,000 de equinos, siendo el Estado de Veracruz donde existe el mayor número con aproximadamente 711,480 cabezas, en onceavo lugar está considerado Jalisco con 209,500 cabezas, de aquí la medicina preventiva que se practica en caballos es dentro de nuestro medio deficiente, ello se debe al desconocimiento de los esquemas de vacunación, ignorancia donde conseguir las vacunas en el medio rural y además el mal manejo de los biológicos. (Estadística Pec.Nal.SARH 1991; Guzmán Clark C. 1980).

A pesar de que en México se cuenta con ese total de equinos, se considera que no se vacuna profilácticamente a ningún equino, y los esquemas profilácticos contra esta enfermedad son considerados hasta que existe el riesgo de contraerla por medio de una herida.*

En relación a los casos de Tétanos que se presenta en México, no existe una información fidedigna sobre los casos ocurridos, y solo el Médico Veterinario Clínico de campo es el único que pudiera llevar una estadística de los casos ocurridos y su tratamiento. (*) (*).

Frecuentemente los casos de Tétanos se presentan en climas tropicales y subtropicales donde toman carácter endémico y enzootico en el hombre y animales respectivamente, y debemos considerar que ningún animal es inmune a la enfermedad y los equinos son la especie más susceptible.

En la Ciudad de México de 1980-1990, en el Hipódromo de las Américas solo se presentaron dos casos de tétanos en equinos de carreras y que se atendieron en la misma clínica del Hipódromo; y donde a ningún equino se le aplica el esquema en forma profiláctica. (*)

Es por eso que en México existe la necesidad de contar con literatura suficiente sobre el Tétanos en el equino, y que con esta revisión bibliográfica el Médico Veterinario Zootecnista obtenga una información completa con los procedimientos y conocimientos, además de adecuar a nuestro medio las técnicas utilizadas en otros países.

* GUZMAN CLARK C. Comunicación personal (1991).

** ANGUIANO ESTRELLA R.
Comunicación personal (1991).

1.2. JUSTIFICACION.

En México, la literatura que existe sobre Tétanos no es suficiente, tratándose de la especie equina, por lo que se podrá contar con un instrumento de consulta basado en una revisión bibliográfica amplia y completa de carácter profesional.

Además, teniendo el problema de Tétanos en equinos en nuestro país en forma latente y existiendo esta literatura se podrán adecuar los conocimientos novedosos respecto a esta enfermedad.

1.2.1. OBJETIVO GENERAL.

Hacer una revisión bibliográfica sobre la enfermedad del Tétanos que abarque todos los aspectos relacionados con la misma y además servir como material de consulta para el profesional en la práctica clínica.

OBJETIVO PARTICULAR.

Que esta revisión bibliográfica se pueda utilizar como instrumento de consulta para estudiantes y profesionales del ramo veterinario.

Permitir al M.V.Z., documentarse sobre la enfermedad del Tétanos y obtener un panorama más amplio sobre los métodos que son utilizados a la fecha para una terapia correcta, planear estrategias para lograr que los equinos sean contemplados en los esquemas de vacunación profiláctica en campañas de Sanidad Animal.

1.2.2. METODOLOGIA.

El método a seguir para el desarrollo de la revisión bibliográfica se hizo en base a:

Literatura suficiente que trata acerca del padecimiento del Tétano

nos en el equino, que proporcionará conocimientos actuales sobre el tema, sus avances, igualmente los resultados que a nivel experimental se han realizado, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

Para esto se hizo una recopilación de la literatura que existe sobre la enfermedad del Tétanos a nivel internacional, esta información se tomó de una revisión de libros, artículos de revistas y journals sobre el tema con el resumen de lo más importante, que fueron organizados por temas como Etiología, Epidemiología, patogénesis, Profilaxis, Diagnóstico, Pronóstico y Terapia, para después, ordenar, seleccionar y clasificar la información. Para contar con esta información se tuvo además colaboración de Centros de Información, Unidad de Investigación Biomédica de Occidente del I.M.S.S., Biblioteca del Instituto de Ciencias Médicas y Biológicas de la Universidad de Guadalajara, Dirección de Estadística e Información Pecuaria de la Subsecretaría de Ganadería México, D.F., S.A.R.H. Se expone por lo tanto en el presente trabajo bibliográfico una reseña a nivel internacional.

Además fueron utilizadas referencias personales a nivel nacional sobre trabajos, experiencias y datos epidemiológicos dados en México como aportación a este trabajo de especialistas en equinos o que practican el manejo de esta especie en la clínica diaria.

1.2.2.1. RESULTADOS.

2. ETIOLOGIA.

2.1. MORFOLOGIA Y BIOQUIMICA DEL CLOSTRIDIUM TETANI.

En el año 1884 Carle y Rattone demostraron la transmisión del tétanos a través de material de una pústula de un humano a una rata. En el mismo año Nicolaier aisló el tétanos por medio de la inoculación al inyectar tierra de jardín a animales de laboratorio y demostró que en el punto de inoculación existía el bacilo del tétanos. Hasta el año de 1889 Kitasato consiguió aislar en forma pura el agente causal del tétanos (Zacks y Sheff 1970, Wilson y Miles 1975, Blodel y Schilisser 1981).

El *Clostridium tetani* mide de 2-5 μm y alrededor de 0.5 μm de ancho, es gram positivo, es encapsulado, movable y en forma de bastoncito con formación de espora terminal. Las esporas son teñidas en forma especial (Bisping 1979).

Este agente crece en medio anaeróbico en todo tipo de suelo, sin embargo se desarrolla también en un ambiente no anaeróbico.

En glucosa agar sangre crece el *Clostridium tetani* como colonias redondas pequeñas y en partes con una cubierta y con finas ramificaciones, además causa una débil hemólisis.

En caldo de hígado muestra el *Clostridium tetano* formación de gas y débil proteólisis. Las proteínas coaguladas son lentamente disueltas. Distintos aminoácidos como Glutamina, Aspargina, Serina son atacados con formación de CO_2 , NH_3 , Acido Acético (mantequilla ácida), la Maltosa y Sacarosa son separadas.

El crecimiento de la bacteria tiene lugar a temperatura de 14-43 grados centígrados con una óptima de 37 grados, en esta última temperatura ocurre la formación de esporas a los dos días, a temperatura ambiente de 8-10 días. El punto básico de la formación de toxina será alcanzado

entre los 8-12 días.

El *Clostridium tetani* en forma vegetativa es poco resistente a las influencias físico-químicas, en cambio las esporas en el exterior permanecen activas durante años. Las esporas mueren a 100 grados centígrados en 40'-60', en Fenol muere en 10-12 horas, en sales ácidas al 0.5% en dos horas. (Burrows et al 1968; Rolle y Mayr 1971; Gillespie y Timoney 1981).

A continuación se mencionan alternativas para el procesamiento de muestras clínicas para el estudio de bacterias anaerobias.

Las muestras para cultivos anaerobios que han sido debidamente recogidas y transportadas pueden ser procesadas sobre la mesa del laboratorio en una cámara de anaerobiosis, o mediante tubos recubiertos con una película de agar. El procesamiento inicial incluye el exámen directo y la inoculación de la muestra en los medios apropiados.

Para el aislamiento primario de bacterias anaerobias obligadas se emplean los medios siguientes:

1. Agar para *Brucella* con sangre de oveja al 5% suplementado con vitamina K, y hemina (BA), para el aislamiento de todas las bacterias.

2. Agar para *Bacteroides bilis esculina* (BBE), para la selección e identificación presuntiva de Microorganismos del grupo del *B fragilis*.

3. Agar sangre de oveja con Alcohol feniletílico (PEA) para la inhibición de ciertos bacilos entéricos y de otros bacilos gram-negativos no anaerobios que podrían enmascarar a los anaerobios.

4. Agar yema de huevo cuando se sospecha la presencia de *Clostridios*. Para reducir el desarrollo invasor pueden ser útiles los medios con 5% de Agar.

En la mayoría de los casos, los *Clostridios* forman parte de cul-

tivos mixtos junto con bacterias gram-negativas como coliformes, proteus' o pseudomonas y con varios anaerobios no esporulados. En consecuencia las placas incubadas en anaerobiosis pueden ser invadidas por el desarrollo ' de estos microorganismos que hacen difícil o imposible el aislamiento de ' los clostridios. Se puede emplear la reacción de Naglen para resolver este problema.

(Finegold y Baron Ellen 1989).

Los medios empleados para el aislamiento de anaerobios deben incluir los de tipo no selectivo, selectivo y de enriquecimiento. Se pueden incluir medios adicionales o sustituir algunos.

Por ejemplo es común emplear el caldo glucosa-carne picada en ' lugar de caldo tioglicolato. Se puede seleccionar el agar eosina-azul de ' metileno (EMB) en vez de agar de Mc.Conkey, y es factible usar agar Colistina-Acido Nalidixico (ACN).

Cada tipo de colonia de la placa de aislamiento anaerobio, se ' transfiere a placas agar sangre aerobios (CO₂ al 5% o frasco con vela) y ' anaerobiosis, las cuales se incuban durante 18 horas. La presencia de organismos que demuestren ser anaerobios obligados junto con las caracterís ticas de tinción de Gram y la morfología colonial deberá informarse al ' clínico para su diagnóstico verídico.

(Koneman Elmer W et al 1989).

2.2. TOXINA TETANICA.

Las dos principales toxinas producidas por el *Clostridium teta*ni son:

1. tetanolisina (hemolisina).
2. Tetanoespasmina, que es la neurotoxina responsable de las características clínicas y sintomáticas de la enfermedad del tétanos.

Poca importancia ha sido otorgada a sustancias tóxicas o de tipo tóxico, de tal forma que existen diferentes opiniones sobre ellas, como por ejemplo, sobre el llamado "Principio no espasmogénico" (Mellanby ' 1971, Habermann y Wellhoner 1974, Gillespie y Timoney 1981; Edsakk (1982)

2.2.1. TETANOLISINA.

Durante la fase activa de crecimiento del *Clostridium tetani* en medio de cultivo a 0 grados puede aglutinar los glóbulos rojos (Hardegree 1965).

Ehrlich en 1898 descubrió por primera vez que en los cultivos filtrados de *Clostridium tetani* existía un factor hemolizante. Hardegree en 1965 consiguió separar parcialmente la toxina en un filtrado de cultivo impuro a través de la filtración de gel. La nueva toxina pudo ser aislada en forma pura mientras que en la fracción con mayor actividad hemolítica hubo una actividad neurotóxica.

Hardegree et al en 1971 en experimentos posteriores demostraron algunos efectos "in vivo" de la hemolisina. Esto condujo que a través de una inyección i.m. en conejos y monos a que existiera una alza repentina de hemoglobina en plasma como consecuencia de una hemolisis intravascular, en los conejos en menos de 10' los condujo a la muerte. En los electrocardiogramas realizados hubo marcadas modificaciones con un daño directo al miocardio, los autores revelan sin embargo que ese efecto está relacionado con otras sustancias, ya que la hemolisina no estuvo en forma pura.

Mitsui et al 1982 identificó a través de la filtración de gel 2 fracciones extracelulares de hemolisina con diferentes pesos moleculares, la hemolisina convencional con un peso molecular de cerca de 50000 y la hemolisina alta con peso molecular de 100000. Estos autores consideran que con la liberación de la tetanolisina de la célula bacteriana se llega a una fijación en una parte de la membrana celular y que el fragmento obtenido de la hemolisina con alto peso molecular se dará en el medio de cultivo. A otros autores no les sucedió experimentalmente esta separación.

El efecto de la hemolisina sobre las membranas biológicas consiste en que a través de las modificaciones de la estructura lipídica conduce a trastornos de permeabilidad, y en los eritrocitos hay salida de hemoglobina y K^+ .

En lo referente a la sintomatología clínica de la enfermedad por tétanos da a la hemolisina un importante significado, así como su única función es vista a través de la solubilidad de eritrocitos y causa necrosis del tejido local y que causa las condiciones favorables para la multiplicación del *Clostridium tetani* y que la hemolisina participe en la patogenia de la enfermedad aun no ha sido aclarado (Burrows et al 1968; Habermann y Wellhoner 1974; Roller y Mayr 1978; Gillespie y Timoney 1981).

2.2.2. NEUROTOXINA.

La neurotoxina es extremadamente potente ya que un ratón de 15 grs. de peso e inyectándole 0.000001 grs. morirá en un lapso de 4-6 días (Mayr et al 1984).

2.2.2.1. Obtención y purificación.

La neurotoxina será al final de la fase de crecimiento del *Clostridium tetani* sintetizada en grandes cantidades, pero solo será liberada hasta que exista una autólisis celular en el medio ambiente. La toxina después de su liberación del medio de cultivo puede obtenerse filtrado o toxina extracelular o en un determinado punto a través de la extracción de la célula bacteriana (extracto o toxina extracelular). La extracción de la célula bacteriana ofrece la ventaja de que uno puede obtener en forma pura la toxina libre de otras proteínas y partículas del medio de cultivo (Murphy y Miller 1967; Van Heyningen y Mellanby 1971).

Este método fue utilizado por Reynaud 1951 por primera vez luego de centrifugar y lavar la célula bacteriana con agua destilada y la suspensión de células en solución salina hipertónica, la toxina fue extraída a través de centrifugación.

La concentración y purificación del filtrado o del extracto de la toxina se ha realizado mediante los siguientes pasos:

1. Precipitación con ácido tricloroacético o metanol, así como a través de salinización con sales neutras (Largier 1956; Murphy y Miller 1967; Bizzini et al 1970).

3. Cromatografía: a) Intercambio de iones (Murphy y Miller 1967; Bizzini et al 1970).

b) Cromatografía en gel (Hardegree 1965; Latham et al 1965; Murphy y Miller 1967; Bizzini et al 1973).

Las pruebas de precipitación no demostraron ser confiables para

la purificación para ser utilizadas.

Con la introducción de la cromatografía y las nuevas técnicas de trabajo hacen que la toxina sea fácil de aislar (Murphy y Miller 1967; Bizzini 1981).

2.2.2.2. Características físico-químicas.

La neurotoxina es una proteína con un peso molecular medio de 150000 y contiene por molécula 6 grupos SH y dos puentes disulfuros.

Estudios de diferentes autores sobre el contenido en aminoácidos de la toxina (Bizzini et al 1970; Craven y Dawson 1973; Helting y Swisler 1977), aportaron amplios resultados, mientras lo que corresponde a la existencia y tipos de los grupos aminos terminales surgieron fuertes diferencias sobre la utilización del preparado de toxina y los diferentes grados de limpieza.

2.2.2.3. Estructura Molecular.

A pesar que la toxina tetánica desde hace tiempo ha sido tema de diferentes estudios, por primera vez fueron comunicados los trabajos de Bizzini 1973 y Craven y Dawson 1973.

Fueron dados a conocer presentaciones concretas de modelos en relación a la formación de la molécula.

Bizzini 1983 obtiene como resultado en base a diferentes modificaciones químicas de una toxina extraída de células bacterianas u luego de muchos experimentos, a este resultado de que la toxina intracelular quedó como dímero D2 con subunidades idénticas (monomero) con peso molecular de 73 000, cada una de estas subunidades consisten en 2 cadenas no idénticas polipeptídicas unidas a través de puentes disulfuro una a otra, la cadena H y la cadena L (con pesos moleculares de 52 000 y 21 000 respectivamente).

Cuadro No. 1 . PARAMETROS FISICOS Y QUIMICOS DE LA TOXINA DEL TETANOS Y SUS SUBUNIDADES.

AUTOR	TOXINA	PESO MOLECULAR	CONSTANTE DE SEDI-- MENTACION	GRUPO AMINO TER MINAL
MUYPHY Y MILER (1967)	EXTRACTO		6.4	
MURPHY ET AL (1968)	EXTRACTO	140,000	6,4	Ninguno
BIZZINI ET AL (1970)	EXTRACTO VILTRADO	150,000		Leucina
BIZZINI ET AL (1973)	EXTRACTO	146,000(dimero) 73,000(monomero) 52,000(cadena H) 21,000(cadena L)	6,8	
CRAVEN Y DAWSON (1973)	EXTRACTO FILTRADO	150,000 95,000(cadena H) 55,000(cadena L)		Ninguno Ninguno
MATSUDA Y YONE DA (1975)	EXTRACTO FILTRADO	160,000 107,000(Fragmento Beta) 53,000(Fragmento Alfa)		
HELTING Y ZWIS LER (1977)	FILTRADO	95,000(Fragmento B) 47,000(Fragmento C)		
NEUBAUER Y HEL TING (1979)	EXTRACTO FILTRADO	95,000(Fragmento B) 47,000(Fragmento C)		Intracelular Prolina Isoleucina FragmentoB: Prolina Leucina Fragmento C: Lisina
NEUBAUER Y HEL TING (1981)	EXTRACTO			Cadena L: Pro- lina, Isoleuci na. Cadena H:Leuci na.
ROBINSON ET AL (1982)	EXTRACTO	140,000		Prolina
ROBINSON Y HASH (1982)	EXTRACTO	128,000 87,000(Cadena H) 48,000(Cadena L)		Serina y Aspar gina. Prolina.

Craven y Dawson 1973 describen otro modelo a través de posteriores estudios de otros autores, la cual es reconocida hasta hoy (Matsuda y Yoneda 1974, 1975; Helting y Zwisler 1977; Robinson y Hash 1982; Robinson et al 1982).

Por otra parte la toxina intracelular está compuesta de una sencilla cadena polipéptida de peso molecular 150 000, la toxina intracelular es compuesta por dos cadenas no idénticas unidas a través de puentes disulfuro.

La cadena L con peso molecular de 150 000 y la cadena H con peso molecular de 95 000 (Craven y Dawson 1973).

La toxina intracelular puede ser convertida a través de una digestión de tripsina a toxina extracelular.

En presencia de sustancias desnaturalizadas se pueden separar la cadena H y L (Matsuda y Yoneda 1975) a través del puente disulfuro y se obtienen dos fragmentos no tóxicos (Matsuda y Yoneda 1976).

La molécula activa tóxica extraída originalmente puede ser reconstruida con la toxina a partir de los fragmentos aislados (Helting et al 1979). Bajo condiciones naturales la toxina intracelular puede ser conducida a extracelular a través de la proteasa celular (Helting et al 1979).

Helting y Zwisler 1977 obtuvieron luego de un tratamiento enzimático de toxina extracelular con papaína junto con toxina intacta en H y L, encontró las fracciones B y C. El fragmento B consiste en 2 cadenas polipéptidas con peso molecular de 95 000 de los cuales una es la cadena L y la otra es N parte terminal de la cadena H de la toxina originalmente formada.

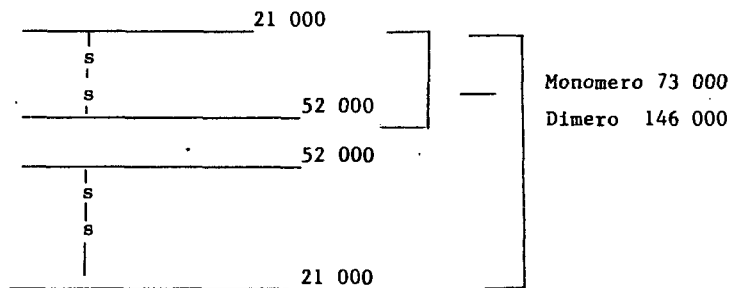
El fragmento B y C son también obtenidas de toxina intracelular a través de separaciones enzimáticas sucesivas (Neubauer y Helting 1981).

Los dos modelos estructurales descritos de la toxina tetánica así como en forma ampliada (Helting y Zwisler 1977) son presentados esquemáticamente en el cuadro siguiente.

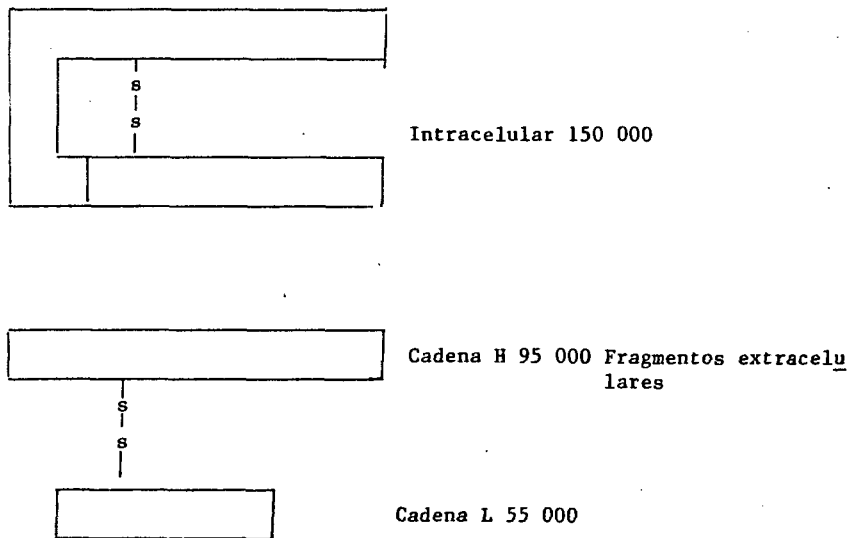
Cuadro No. 2.

MODELO ESTRUCTURAL DE LA TOXINA TETANICA

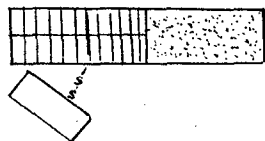
a) Bizzini (1973)



b) Craven y Dawson (1973) Matsuda y Yoneda (1975)



c) Helting y Zwisler (1977) Neubauer y Helting (1981)



Intracelular

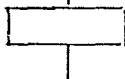
Cadena H



Extracelular

Cadena L

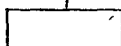
S
S



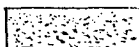
PAPAINA



S
S



+



Fargmento C (47 000)

Fragmento B
(95 000)

2.2.3. PRINCIPIO NO ESPASMOGENICO.

Han sido poco mencionados los trabajos realizados por Feigen et al 1963; Tomita y Feigen 1969 que se basan en el principio no espasmogénico del filtrado de cultivo de bacterias.

Feigen et al 1963 consideraron que existe una pequeña preparación parcialmente purificada al lado del atacante central tetanoespasmina que efectúa una directa actividad periférica neuromuscular presentable en una alta frecuencia del disco potencial de miniatura (MEPP). En continuación a estos trabajos se estudiaron las características físicas y químicas del principio no espasmogénico comparada a la tetanoespasmina (Tomita y Feigen 1969). Ellos separaron una fracción con una letalidad activa máxima de Tetanoespasmina de una fracción actividad máxima MEPP (NSP), las 2 mostraron diferentes características físicas y antigénicas.

Mellanby et al 1968 probaron la actividad del NSP sobre el esfínter de la pupila del ojo de un conejo y obtuvieron que a través de la toxina del tétanos pudo verse que la parálisis producida era por efecto de la tetanoespasmina y no por el principio no espasmogénico.

Haberman 1980 pone en duda la existencia del principio no espasmogénico ya que determinaron que el efecto neutralizante de antisuero homogenado de cerebro sobre la toxicidad y el efecto paralizante de la toxina tetánica.

Kryzhanovsky 1981 descarta la posibilidad de un principio espasmogénico sobre la placa neuromuscular final.

Estudios electroforéticos en 9 cepas distintas de *Clostridium tetani* muestra que en todas las cepas existe una Neurotoxina dominante y común, pero además existe un segundo potencial tóxico, que obedece a una toxina secundaria con puntos de ataque periférico (Hardegree y Wannamaker 1965).

El efecto periférico de la toxina tetánica es frecuentemente des

crita en la literatura de humanos y se presenta en forma de una parálisis clínica o debilidad muscular cuando el desarrollo de la enfermedad es grave (Eyrich et al 1967; Kaeser et al 1968; Kaeser y Saner 1970) también experimentalmente en ratones (Laird 1981) ratas (Kaeser, Saner 1979 1970) conejos (Miyasaki et al 1967) en pescado dorado (Diamond y Mellanby 1970).

El objetivo de estos estudios fue solamente verificar la actividad de la toxina.

Solo hasta que Matsuda et al 1981 conjuntamente con los trabajos de Feigen et al en 1963 desarrolla un modelo esquemático presentado en el cuadro No. 3 de este trabajo.

Según este modelo existe la toxina tetánica con peso molecular de 150 000 y consiste en 3 partes con peso molecular de 50 000 cada una de ellas.

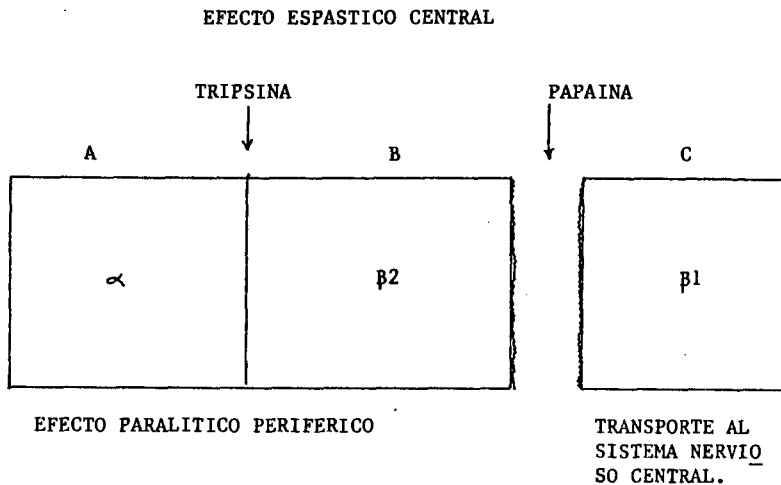
1. Fragmento Alfa.
2. Fragmento Beta.
3. Fragmento Beta 1.

La actividad paralítica se localiza en la parte A/B con lo cual A presenta la parte del efecto tóxico y B la parte de unión para el receptor sobre la placa final neuromuscular. La parte C ocupa funciones de transporte para A/B al sistema nervioso central y es el responsable de la unión al receptor para el sistema nervioso central.

Efecto espástico-central tripsina papína, efecto paralítico y transporte al sistema nervioso central.

Modelo de la estructura y acción de la toxina tetánica según Matsuda et al 1981.

Cuadro No. 3



En medicina humana las nuevas investigaciones han determinado que el fragmento C de la toxina tetánica es inmunogénica y protege a los cerdos de Guinea y ratones contra la toxina, todo esto fué comprobado cuando se inyectaron con toxina tetánica ratones aplicándoles vía subcutánea 0.5 Ml. de toxina diluída 1:1 mezcla de caldo nutritivo (Difco Labs.) y una solución boratada y buferada. (3.6 grs. de Borax, 5.2 grs. de Ac. Bórico, 9.1 grs. de CINA en 1 litro de agua destilada). Los ratones fueron observados por 4 días y después de este tiempo fueron tomados los datos de los sobrevivientes.

Tres semanas después se colectó suero de 15 ratones por grupo y se realizó la prueba de ELISA para medir los anticuerpos de tétanos. (Los grupos de ratones eran de 60).

La *Salmonella thypi* ha sido ampliamente utilizada como portador de otros antígenos bacteriales y parasitarios, según el criterio de los autores este es el primer ejemplo para obtener un gran éxito en la vacunación contra tétanos y el primer paso en la utilización de una vacuna oral contra tétanos del humano, se ha estimado que serán 10^9 de dosis de vacuna que serán administradas cada año para población humana.

Diferentes autores y reportes han dado ya una idea del potencial de la vacuna oral contra tétanos, pero a la fecha no se ha dicho cuando pueda estar la vacuna en uso.

También se amplían las posibilidades de utilizar el fragmento C de la toxina tetánica en una vacuna oral contra la tifoidea (salmonella typhi).

(Fairweather Neil F. et al 1990).

3. EPIDEMIOLOGIA.

3.1. PROCEDENCIA Y DISTRIBUCION DEL CLOSTRIDIUM TETANI.

El *Clostridium tetani* es una cepa cosmopolita que está distribuida por todo el mundo y en especial se presenta en aquellos territorios que están densamente poblados.

Esta cepa y sus esporas fueron encontradas en excrementos de animales sanos, sobre todo en caballos, bovinos, así como en borregos, perros, ratas y también en el intestino del humano (Terplan 1953; Wilson y Miles 1975).

A través del excremento se difunde el agente causal sobre el piso donde las esporas permanecen activas durante mucho tiempo (Rolle y Mayr 1978).

3.2. MORBILIDAD.

Con la introducción profiláctica se ha obtenido un notable retroceso en cuanto a número de casos de tétanos en el hombre y en los animales. Datos cuantitativos exactos en este sentido no es posible darlos en el caso del caballo, ya que no existen datos estadísticos sobre pruebas de control y sobre su número.

Informes en la literatura se limitan a datos en clínicas particulares de pacientes (Brades 1933; Gratzl 1955; Grunner 1956; Fritsch 1965; Mylle et al 1974) o sobre estadísticas de pérdidas de animales que reportan las aseguradoras de ganado (Norkauer 1955) que no nos permiten hablar sobre una población en total.

El tétanos en los infantes se presenta con un alto porcentaje de mortalidad que va del 60-90%, este tipo de tétanos no representa hoy en día un problema grave debido a la aplicación del toxoide en edad temprana.

na.

En los países industrializados sobre todo en personas mayores de 50 años y que sus sistema inmune está deteriorado están siempre predispuestos a la enfermedad (Edsall 1982; Who statistic annual 1983).

La frecuencia del tétanos es determinado por un conjunto de factores de tal forma Weiser y Bunte 1965 afirman que existe la posibilidad de modificar la virulencia y la oscilación que presenta le enfermedad y se debe a que hay individualidad en el campo y en las zonas urbanas.

Norkauer 1955 determinó que hay una relación entre la presentación del tétanos en el caballo y la naturaleza del suelo. El confirma con ello la teoría de Wellers (1948) en la cual la presentación regional de casos de tétanos, así como la ausencia de la enfermedad en algunas áreas es condicionada por una parte, por una diferencia del grado de contaminación del suelo, y por otra parte, por la diferencia en la eliminación de las cepas en dependencia con la estructura del suelo. Mientras más duro sea el suelo, es más difícil que el agua penetre y por lo tanto habrá menos cepas. La oscilación de las épocas del año y la presentación ha sido descrita en humanos y animales. La presentación de la enfermedad en el hombre ha sido estudiada, y en los meses de verano es cuando hay una mayor contaminación (Stirnemann 1966).

Veronesi 1957, supuso que el aumento de los casos de tétanos en regiones tropicales era en basea las condiciones climáticas favorables, ya que el *Clostridium tetani* se desarrolla en forma óptima a 37 grados centígrados.

En caballos (Norkauer 1951), determinó el número de casos presentados con un aumento a principios de año (otoño e invierno), y tomó como causa la utilización de los animales para el trabajo, con ello mayor riesgo de lesiones en ésta época.

Gruner (1956), observó por el contrario un aumento de casos en verano. Igualmente el sexo juega un papel importante sobre la enferme---

dad, en Medicina Humana se enferman esencialmente más hombres que mujeres, como consecuencia del riesgo en el marco de la actividad profesional, en general el número de casos de tétanos ha sido reducido, conforme a la creciente tecnificación de la agricultura y la industria (Weiser y Bunte, 1965).

En el caballo no es posible hablar de diferenciación en cuanto a sexo, y por lo mismo la enfermedad puede ser repartida por igual. Únicamente Gruner informa acerca de mayor incidencia en yeguas en sus pacientes por tétanos en relación al porcentaje de pacientes atendidos.

Antes de la utilización de toxoide tetánico, se presentaban 100' casos de tétanos por 100 000 heridas, ahora con el empleo del toxoide tetánico el índice de casos se redujo a 0.44 por cada 100 000 heridas (Schwabe Calvin).

Gordon et al, realizaron estudios preliminares de causa de mortalidad durante un año en 11 aldeas de la India y comprobaron que las 10' causas principales de defunción fueron las siguientes:

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| 1. Diarrea aguda. | 6. Lesiones al parto. |
| 2. Neumonías. | 7. Cáncer. |
| 3. Tuberculosis. | 8. Fiebre tifoidea. |
| 4. Tétanos. | 9. Accidentes. |
| 5. Cardiopatías. | 10. Sarampión. |

Encontrándose el tétanos como la cuarta causa de muerte. En 1980 fueron registrados en Europa 15 casos y en los Estados Unidos 93' casos de tétanos (WHO Statistic Annual, 1983).

Un importante número de casos de tétanos es registrado anualmente en países del tercer mundo, lo cual conlleva a una alta tasa de mortalidad, en virtud de la insuficiente inmunoprofilaxia existente en estos países, así como también a la frecuente falta de medidas higiénicas, asistencia técnica, especialmente en áreas rurales, en donde además, existen escasas posibilidades terapéuticas por la carencia de equipo en'

las clínicas (Veronesi, 1967; Patel, et al, 1981).

En un estudio realizado en caballos, fueron observadas hembras' y machos por igual. Por otra parte, en relación a la edad, hubo una mar cada presentación de la enfermedad en animales menores de dos años. De' un total de 52 pacientes con tétanos, 27 fueron menores de 2 años, y 19 entre tres y ocho años. La causa del aumento de casos de tétanos en potrillos, no se debe a que sean más susceptibles, sino que existe un '' riesgo mayor de acuerdo al trabajo que realizan y a las lesiones que es tos puedan sufrir, por lo tanto es valedera esta observación.

Según Gruner (1956), en todas las edades los caballos pueden es tar expuestos a la bacteria por igual, por lo que esto debe ser tomado' en cuenta. Igualmente en todas las razas puede presentarse y no existirá diferencia alguna.

4. PATOGENESIS.

4.1. SUSCEPTIBILIDAD E INMUNIDAD NATURAL.

La susceptibilidad de los animales contra la toxina tetánica es determinada a través de condiciones experimentales mediante una dosis mínima de la toxina, todos los animales mueren ya sea con la totalidad o con el 50% de ésta. El tiempo de observación de estos animales es de 4 a 10 días, en el primer caso 4 y en el segundo 10, ya que el estudio no debió de sobrepasar 10 días porque entonces el proceso patológico y la especificidad podrían ser la causa de la muerte por complicaciones secundarias (Kryzhanovsky, 1981).

El tétanos puede afectar a animales de sangre caliente como a animales de sangre fría.

Wright (1955), revisó estudios de nueve autores sobre lo siguiente: alta susceptibilidad en escala de importancia, el caballo, el cobayo el mono, el ratón, el caprino y el conejo, así como el hombre. El grupo de susceptibilidad media lo conforman el perro, el gato, mientras que las aves son altamente resistentes. Esta diferencia entre especies sobre la susceptibilidad hasta ahora no ha sido posible aclararla suficientemente. Rowson (1961), supone como causa la diferencia de la capacidad del cerebro para fijar la toxina. Por otra parte, Van Heyningen (1959 a) determinó que la capacidad de fijación de la toxina en el cerebro, así como el Protagon del gallo y el bovino, hace que sean altamente resistentes.

Existe una clara relación entre la susceptibilidad y el lugar de inoculación. Una inyección de toxina aplicada en alguna extremidad del perro o el gato, son cientos o miles de veces menos susceptibles que los cuyos; mientras que el perro y el gato son tres y hasta cuatro veces, así como seis y nueve veces menos susceptibles, respectivamente, a la inyección en la columna vertebral (Schumacher, et al 1939).

Kryzhanovsky (1981), hace una diferencia entre la recepción farmacológica y la capacidad del tejido nervioso para fijar la toxina y reaccionar a su efecto, esto depende de la resistencia biológica como función del rendimiento del organismo, de los mecanismos de barrera no definidos. Estos mecanismos de barrera son detectables, ya que en distintas partes del Sistema Nervioso, como por ejemplo en la parte periférica, en la parte neuromuscular de la placa final, en la asta nerviosa, en los alrededores de la neurona central y en la sinapsis, la presencia y grado de expresión de estos mecanismos de barrera en el Sistema Nervioso determina la susceptibilidad de una especie de animales en contra de la toxina tetánica.

4.2. PUERTA DE ENTRADA, MULTIPLICACION DEL AGENTE Y FORMACION DE LA TOXINA.

Como puerta de entrada para el agente causal se puede considerar de hecho, a las pequeñas heridas. Clínicamente la enfermedad se manifiesta cuando en el área de la herida están presentes condiciones favorables que permitan la liberación o multiplicación de cepas de esporas, el desarrollo de cepas vegetativas y formación de toxinas. Es importante señalar que deben estar presentes estos factores, que son necesarios en el área de la infección y como parte de estos son las condiciones anaeróbicas. Por otra parte las heridas profundas o con una profunda necrosis de tejido, están considerablemente dañadas para ello. Heridas infectadas de Pyogenes y pus favorecen a esto, pues las cepas de tétanos coadyuvan a la necrosis en la herida y en este caso hay anerobiosis, ya que ellos absorben oxígeno de la herida y tejido (Stirnemann, 1966; Wilson y Miles, 1975; Schmitt y Kiene, 1981).

Lesiones traumáticas, especialmente en extremidades, es la más común puerta de entrada, tanto para el hombre como para el animal. Revisite mayor peligro las heridas causadas por un cuerpo extraño, y las heridas demasiado sucias. Heridas profundas con objetos punzocortantes, así como heridas causadas por clavos, provocan la condición ideal para el establecimiento y multiplicación de las cepas del tétanos.

Según Booth y Pierson (1956), la enfermedad se puede presentar ' después de la castración o sobre la cicatriz, así como en el borrego después de la esquila o en el bovino después del decornado.

Muyllie et al (1974), encontraron casos de tétanos en caballos ' que en su mayoría fue causado por una herida en el área del cuello, debido a los arreos y como posible entrada de la infección. Igualmente se encontraron infecciones por contaminación en animales recién nacidos en el ombligo, intervenciones quirúrgicas y las vacunaciones, aunque estas últimas son poco común. Otra posible fuente de contaminación son la insuficiente esterilización de material quirúrgico, ropa de cirugía, material de sutura contaminado y otros equipos que participan en las intervenciones, también ha sido demostrado que las salas de operación donde exista la presencia de polvo y con ello la presencia de cepas de tétanos (Stirnemann, 1966; Burrows et al, 1968; Furste y Wheeler, 1972; Finegold, ' 1977).

El tétanos umbilical puede ser provocado a través de la herida ' del ombligo como puerta de entrada al tétanos, en el hombre es llamado "Tétanos Neonatorum" y está altamente distribuido en los países en desarrollo, donde existe hoy en día un alto porcentaje de mortalidad en niños por esta causa (Verones 1967 a; Bytchenko et al 1981; WHO Statistic Annual, 1983). Infecciones en el tracto genital en el caso de abortos o partos distócicos son causa de tétanos en el bovino (Blood et al 1979).

A pesar de que el tétanos es considerado como la enfermedad de ' las heridas, en el caballo cerca del 50% de los casos no ha sido localizada una herida que se pueda tomar como vía de entrada (Leuthold 1961; ' Muyllie et al 1974).

En el hombre también oscila la presentación de estos casos, según Stirnemann (1966) entre el 3 y 30%, según Finegold (1977) de un 10--20% y es considerada también causa de entrada del tétanos. Se considera que el tétanos idiopático se trata de una herida que no fue notada y que cuando se vieron los primeros síntomas, la herida ya estaba cicatrizada, o que haya existido una infección latente por largo tiempo o un trauma--

tismo secundario (Wilson y Miles 1975; Blood et al 1979; Kryzhanovsky, ' 1981). Otras posibilidades de la infección de tétanos es considerado por algunos autores la infección a través del intestino.

Rolle y Kalisch (1953), realizaron estudios en ratones, donde ' fueron administradas cepas de tétanos por vía oral, por un período corto de (8-13 días) y fueron eliminadas sin sintomatología aparente. En otro ' estudio se dieron por vía oral en ratones, cepas de E. coli tóxicas, y ' provocaron una colisepticemia y los animales mueren en un lapso de 1-4 ' días. Los autores consideran que en base a esto, en los caballos y por ' la misma vía, puede ser provocada la enfermedad del tétanos, cuando los ' animales tienen la oportunidad de ingerir las esporas de tétanos a tra-- véz del alimento, este agente al llegar al intestino provocando inflama-- ción y sobre la pared del intestino dañada, puede llegar por vía sanguí-- nea y localizarse en otra parte del cuerpo que contenga condiciones anae-- róbicas y se puede quedar ahí.

Lamanna (1960), pudo establecer en animales de laboratorio que ' a través de la vía oral se puede reproducir la enfermedad.

Según Fedinec (1962), la mucosa intestinal de ratas recién naci-- das, es impermeable a la toxina del tétanos, pero cualquier lesión la ha-- ce vulnerable.

Otros autores señalan que un grupo de bovinos expuestos a pasto-- reo, e incluso suplementados con ensilaje con hongos, pudo provocar a ni-- vel tracto digestivo múltiples lesiones que favorecieron la presentación ' de la enfermedad.

Wallis (1963), Herd y Riches (1964), Ramsay (1973), considera-- ron como posibilidad que con la modificación de la dieta alimenticia en ' los bovinos, puede presentarse condiciones óptimas para favorecer la mul--

tiplicación y formación de la toxina del *Clostridium tetani*, y con esto la absorción de cantidades suficientes de cepas patológicas.

El *Clostridium tetani* es considerado como un agente causal no invasor en el lugar de la lesión, y aquí mismo, en este lugar se encuentra la multiplicación de esta misma, la producción de la toxina, así como su liberación depende mucho del estado de la herida, la producción de toxina, número de cepas de bacterias que entran y que estén presentes.

En experimentos en ratones, registraron los autores Smith y Mc Iver (1969, 1975), que la inyección de estas cepas de esporas en la fase de crecimiento logarítmica, después de 24 horas se registra que el agente causal estuvo a su máxima potencia (Smith y Mc Iver, 1975), después de 9 días todavía se registró gran cantidad de cepas vegetativas (Smith y Mc Iver, 1969).

En condiciones favorables es posible encontrar cepas letales de toxinas entre las 4-8 horas después de la inyección (Smith y Mc Iver, 1975), por otra parte puede estar mantenida una producción de toxinas en forma significativa después de los 11 días (Smith y Mc Iver, 1969).

4.3. DISTRIBUCION DE LA TOXINA EN EL CUERPO.

4.3.1. DISTRIBUCION DE LA TOXINA EN EL SISTEMA VASCULAR SANGUINEO.

Una parte de la toxina en el organismo es tomada a partir de los depósitos de tejido en el sistema linfático y se distribuye sobre los ganglios linfáticos regionales (Malek et al 1957; Fedínec y Matzke, 1959; Kryzhanovsky, 1981). Esta toxina se distribuye a través de absorción procedente de los conductos linfáticos, así como a través de toma directa en el lugar de la infección en el Sistema Cardiocirculatorio y

así es distribuida a todos los órganos del cuerpo.

Kirilenko et al (1964), encontraron que después de una inyección intramuscular, existió una alta concentración en los riñones y en los siguientes órganos en forma descendente: Pulmón, Sangre, Músculo, Hígado, Aparato digestivo, Bazo y Miocardio.

Luego de una inyección intravenosa demostró Habermann (1970), la más alta concentración de toxina en hígado, musculatura, aparato digestivo, riñones, pulmón, bazo y corazón, en forma descendente. En la sangre, la toxina es relativamente eliminada, la más alta concentración, la encontraron Habermann y Dimpfel (1973), luego de una inyección intravenosa en ratas, en los siguientes 3 días encontraron una rápida caída de la concentración (Habermann 1970; Seib et al 1973), luego al noveno día (Habermann y Dymfel, 1973) no se encontró toxina en plasma.

Luego de una inyección vía intramuscular, Habermann (1972), encontró entre el 2° y 4° día una gran cantidad de toxina en plasma.

4.3.2. ASCENSO AL S.N.C.

Se han desarrollado dos teorías dominantes que han cristalizado y que han sido motivo de numerosas investigaciones, las que a continuación se van a considerar:

Según la teoría sobre el avance sobre los nervios, cuyos principales fundadores, Marie y Morax (1902), Meyer y Ransom (1903), la toxina luego de la absorción a través de las terminales motoras nerviosas en la periferia, alcanzan el conducto nervioso hasta el Sistema Nervioso Central, donde su efecto sistemático se desarrolla. El tétanos local surge a través de la toxina en los correspondientes segmentos de la columna vertebral.

Según la segunda teoría, cuyo fundador, Abel, la toxina es un tétanos generalizado sobre el Sistema Vasculuar y que va hacia el Sistema Nervioso, mientras que el tétanos local es consecuencia de un efecto periférico directo de la toxina (Abel et al, 1985).

En base a los métodos (estudios de separación de nervios, bloqueo a través de antitoxina), fueron los resultados de experimentos los que proporcionaron claves indirectas en relación a la distribución de la toxina (Wright, 1955; Stirnemann, 1966; Wilson y Miles, 1975).

Solo hasta la utilización de las toxinas marcadas radioactivamente, se pudo conseguir que el camino de la toxina fuera seguido con exactitud, desde su lugar de entradas hasta su acción sobre el sistema nervioso. Luego de una inyección intramuscular de una toxina radioactivamente marcada, se observó que se concentraba primero sobre la placa motora terminal (Price et al 1977; Stover et al 1977; Werning et al 1977). La toxina no puede entrar sola sobre la asta nerviosa, sino sobre las terminaciones nerviosas pre-sinápticas (Price et al 1975), luego de una unión de la toxina a las membranas receptoras específicas que son los gangliosidos (Schmitt et al 1981). Por consideración al lugar de infección y a los nervios que pertenecen a esa área, la toxina avanza en dirección proximal, para concentrarse posteriormente en los poyilos laterales de la mitad del segmento de la columna vertebral en forma ventral (Habermann 1970; Welhoner et al 1973a). Luego de una ligadura o de una contusión de un nervio, la toxina se aglutina en forma distal de la lesión y no se lleva a cabo un enriquecimiento de la toxina en los segmentos de la columna vertebral (Habermann, 1970; Price et al, 1975). Del sitio de la inoculación depende en que parte del segmento de la columna vertebral se va a localizar y multiplicar la toxina. La inoculación en las extremidades anteriores la toxina se localizará en el área de la columna vertebral cervical, por otra parte, inoculaciones en las extremidades posteriores, localizan a la toxina en el área de la columna verte---

bral lumbar (Habermann, 1970).

A la pregunta, si la toxina es transportada intra-axonal o en el tejido perineural, o sobre ambos caminos, Habermann y Wellhoner (1974), lo ven como pregunta sin solución. Nuevos experimentos están a favor del tipo de transporte intra-axonal.

Fedinec y Matzke, 1959, consideran que la toxina aumenta en el tejido endoneural y que ésta permanece activa en la membrana perineural la cual es selectiva. Reportan además que el movimiento de la toxina viaja de epineurio a endoneurio y nunca en sentido contrario, considerando que la membrana neural no es totalmente impermeable a la toxina. Wrigh en 1955, considera el transporte endoneural dependiente de la estructura anatómica del nervio.

Desde el punto de vista radiográfico, la toxina se localiza predominantemente intra-axonal, pero es localizada también en el epineurio (Erdan et al, 1975). Un bloqueo del transporte axonal a través de un tratamiento del nervio con Simblastina o Colchisina provocará una marcada reducción de la presencia de la toxina en la columna vertebral (Erdman et al, 1975). Según Green y colaboradores en 1977, la toxina es transportada selectivamente en forma intra-axonal en las alfa-motoneuronas, sin embargo, en realidad segmentos motores, nervios sensoriales y vegetativos son capaces de conducir la toxina (Hensel et al, 1973; Stockel et al 1975). La toxina se mueve a una determinada velocidad y depende de la cantidad de toxina o actividad muscular en su desplazamiento hacia la columna vertebral (Kryzhanovsky 1975a). A partir de distintos experimentos fue unificado el criterio respecto a la velocidad del movimiento de la toxina, siendo e: 0.5 a 1.0 cm. por hora (Habermann, 1970, 1972; Stockel et al 1975). El mecanismo que mantiene el movimiento ascendente de la toxina es aun desconocido. Las contracciones musculares pueden apoyar o impulsar a ésta como un mecanismo de bombeo (Kryzhanovsky 1967b; Habermann

y Wellhoner, 1974), ya que se ha demostrado en estudios que una estimulación directa de los músculos después de una inyección de toxina, conduce a un fuerte aumento de la concentración de la toxina en los distintos segmentos de la columna vertebral y otras zonas que no fueron estimuladas (Wellhoner 1973b).

La toxina se acumula en el área de la columna vertebral, básicamente a nivel de las motoneuronas y terminales presinápticas, así como en la sustancia gris y ganglios espinales (Habermann et al 1973; Wellhoner et al 1973a; Schwab y Thoenen 1976; Price et al 1977); estos últimos ganglios espinales parecen como una barrera en contra de la entrada de la toxina en la columna vertebral, mediante las raíces dorsales.

Kryzhanovsky 1967a, 1975b, en casos clínicos verificó que en perros y gatos así como en casos esporádicos en asnos, la presencia de toxina en las raíces dorsales (Kryzhanovsky 1967a; Wellhoner et al 1973a).

Un transporte de cantidades pequeñas de toxina sobre las raíces dorsales es de dudarse, ya que no son patológicamente de importancia (Kryzhanovsky 1967a). En referencia a esto último también se dice que luego de la separación de las raíces ventrales antes de la inyección de la toxina, ninguna toxina se pudo encontrar en la columna vertebral y consecuentemente no se encontró ningún síntoma de tétanos. Mientras que la separación de las raíces dorsales no tienen ninguna influencia sobre el curso de la enfermedad (Kryzhanovsky 1967a; Wellhoner et al 1973a).

Los síntomas clínicos se presentan solo hasta que se han alcanzado los segmentos correspondientes en la columna vertebral (Kryzhanovsky 1967a; Habermann 1970).

Habermann y Dimpfel 1973, establecen una tardanza de 2-3 días entre la entrada de la toxina al Sistema Nervioso Central y la presenta-

ción de los primeros síntomas.

En el cerebro la toxina se ha localizado en partes de la médula oblonga y algunas partes del bulbo raquídeo, pero no en encéfalo ni en el cerebro (Habermann y Dimpfel 1973). En base a estos resultados se tiene la teoría siguiente: La toxina se obtiene a partir de las terminaciones nerviosas motoras, ya sea en forma local en el lugar de la infección o a través de su distribución por el torrente sanguíneo donde alcanzará la musculatura esquelética, después avanza en forma centrípeta a través de forma intraxonal y llega a las raíces anteriores en el cuerno ventral de la sustancia gris de la columna vertebral, y luego asciende a los segmentos de la columna vertebral, hasta alcanzar finalmente el núcleo motor del cerebro.

4.3.3. LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA.

Esta barrera, según Dobbig 1961, no se identifica morfológicamente, ni hay que entenderla como una estructura anatómica, sino que representa uno de los procesos metabólicos de las células cerebrales que conducen al O₂ de la sangre al espacio extracelular del cerebro.

4.3.4. DISTRIBUCION Y APARICIONES CLINICAS DEL TETANOS.

La sintomatología clínica del tétanos se diferencia de tétanos generalizado y puede ser provocado experimentalmente, luego de una aplicación de toxina vía intravenosa y la diferencia de un tétanos bajo condiciones naturales.

Ambas formas corresponden básicamente a dos tipos de distribución de la toxina en el cuerpo.

El ascenso regional comienza con la absorción de la toxina a

través de las terminaciones nerviosas motoras en el depósito muscular, y termina, en los cuernos ventrales de los correspondientes segmentos de la columna vertebral, esto en el tétanos local y en los núcleos motores de los nervios craneales correspondientes en el curso ascendente.

El ascenso generalizado representa la suma de todos los caminos de ascenso regionales, en el caso de la distribución de la toxina sobre el Sistema Sanguíneo (Blood-borne-Tétanos), este comienza en las terminales nerviosas motoras de toda la musculatura esquelética, luego a todo lo largo de las vías nerviosas al cuerno ventral de todos los segmentos de la Columna Vertebral y termina en los centros motores del encéfalo (Kryzhanovsky 1981).

El tétanos local se circunscribe a las extremidades afectadas pues ha sido provocado experimentalmente a través de dosis subletales de toxina (Harvey 1939; Kryzhanovsky 1981), o también provocado por medio de una inyección de dosis altamente letales y bloqueando al mismo tiempo con aplicación de Antitoxina vía intravenosa (Fedinec y Matzke 1959). En este segundo caso se desarrolló un tétanos con sintomatología generalizada, pero débil (Fedinec y Matzke 1959). El cuadro clínico será determinado en la mayoría de los casos por un curso descendente, comenzando en la cabeza (craneal) y en dirección caudal y casi siempre con rigidez muscular que finalmente abarca toda la musculatura esquelética y que en forma general provoca calambres musculares que manifiestan tétanos generalizado.

Luego de la distribución sobre el Sistema Nervioso Central, la toxina alcanza primero los nervios más cortos del cuello y la cabeza, siguiendo a los nervios largos del tronco y extremidades (Kryzhanovsky 1981). Esto es esencialmente importante por las formas de aparición clínica y se pueden tomar básicamente los siguientes puntos:

1. Producción de la toxina en el lugar de la infección.
2. Susceptibilidad farmacológica.
3. Resistencia biológica del organismo.

Existen animales poco susceptibles, como el perro y el gato, y animales altamente susceptibles, como el caballo, asno, así como en el hombre en su forma generalizada.

4.4. PUNTOS DE ATAQUE Y MECANISMO DE ACCION DE LA TOXINA.

4.4.1. RECEPTORES DE LA TOXINA.

Cuando se mezcla tejido cerebral con una solución de toxina tetánica y se centrifuga, se ha probado que la solución pierde parte de su toxicidad, porque ésta se fija al tejido nervioso. La sustancia cerebral ocupa "in vitro", una capacidad de unión más alta que la de la columna vertebral (Habermann 1983a; Golberg et al 1981), mientras que la toxina luego de una inyección "in vivo" primeramente se acumula en Columna Vertebral, luego en encéfalo, pero no ha sido demostrado, ni en cerebro ni en cerebelo (Habermann y Dimpfel 1973). La importancia de la toxina tanto "in vitro" como "in vivo" radica en que puede deberse según (Habermann 1973), a que "in vitro" los mecanismos de barrera del Sistema Nervioso están desconectados de modo que la toxina puede ser unida directamente sobre los receptores del cerebro.

La toxina será unida por una fracción con gran contenido de sinaptosomas (Mellanby et al 1965; Habermann et al 1973).

Van Heyningen 1959a, identificó el receptor de la toxina llamada Protagon y que no es soluble en agua (gangliósidos y esfingolípidos).

La parte activa la forman los gangliósidos, cuya capacidad de

fijación de la toxina se debe a su contenido cialinacido, la gran afinidad para la toxina la ocupan los gangliósidos que contienen dos enlaces ácido-cialinico (Van Heyningen 1973). Es determinante el significado del ácido cialinico para la fijación de la toxina, y es claramente demostrable en los experimentos por medio de separación hidrolítica a través de Neuraminidasas, la toxina tetánica será liberada con ácido cialinico proveniente del Protagon, mediante un tratamiento con Neuraminidasas (Kryzhanovsky 1973).

Habermann 1981, pudo reducir significativamente las cualidades de la fijación de la toxina, a través de un tratamiento previo con Neuraminidasa, agregándole cerebrósidos que por sí solos no ocupan ninguna actividad receptora. Decisivo para la capacidad de unión es, sin embargo, la relación entre la cantidad de ambos componentes entre sí (Van Heyningen 1959c; Mellanby et al 1968a).

En base al conocimiento científico de que el toxoide inactivado es unido al receptor (Heyningen 1959b; Habermann,b) y que este toxoide inactivado ocupa una alta capacidad de unión, de esto se deduce que es claro que la unión al receptor es totalmente independiente de la actividad tóxica. En este sentido, por el contrario se necesitan condiciones especiales para la unión de la toxina con respecto al desarrollo de su efecto tóxico (Habermann 1973b), otro autor (Kryzhanovsky 1973) diferencia 3 grupos funcionales en el caso de la toxina tetánica:

1. Antígeno activo que fija la Antitoxina.
2. toxofo, que es el responsable del efecto patogénico.
3. Gangliosidotropo y un grupo de Neurotropo que presenta la unión al receptor.

El grupo Neurotropo (Healting et al 1977) es localizado en la cadena H del fragmento C de la molécula de la toxina. Coincidentemente

(Matsuda et al 1981) identifican el fragmento Beta 1 como responsable del transporte de la molécula y su unión al receptor al Sistema Nervioso (representado en el cuadro 2 y 3).

4.4.2.1. Efecto periférico.

Según Smith et al en 1981, el efecto de la toxina ocurre de la siguiente manera: Sobre la placa motora final en 3 partes.

1. Una unión irreversible en la membrana pre-sináptica. Esta toxina unida así, puede ser neutralizada a través de la Antitoxina.

2. La molécula de la toxina o de la traslocación o grupo toxoforo, a través de la membrana pre-sináptica, en esta fase son todavía pocas las manifestaciones clínicas que hay que observar, que una neutralización con Antitoxina no es posible.

3. Bloqueo de la transmisión neuromuscular, es consecuencia de una inhibición por liberación de Acetil colina en las terminaciones nerviosas pre-sinápticas de la placa motora final (Kaeser y Saner 1970).

Esto se manifiesta electroforéticamente en la reducción de la frecuencia del potencial de la placa final miniatura y la ausencia del potencial muscular cuando es estimulado. Esto quiere decir que no solo la espontánea sino provocada liberación del transmisor es inhibido. La respuesta sobre una estimulación muscular directa permanece ausente (Habermann et al 1981). Por otra parte, en contraposición a ello, presenta un aumento de la frecuencia de la potencia de la placa final miniatura, la que el efecto no espasmogénico define que esto obedecía a una reducción del potencial de reposo pre-sináptico (Feigen et al 1963; Tomita y Feigen 1969; Parson et al 1966).

Como modificaciones ultraestructurales encontró (Kryzhanovsky ' 1973), un acumulo de vesículas sinápticas en las terminales pre-sinápticas. Modificaciones morfológicas en el aparato sináptico no fueron encontradas.

De acuerdo a Duchén 1973b, la transmisión del bloqueo neuromuscular abarca predominantemente las fibras musculares lentas, y dura hasta 4 semanas. También las modificaciones observadas en el microscopio electrónico se localizan en las placas terminales motoras de las fibras musculares lentas, esto es el nacimiento de axones no mielinizados que se separan de las originales placas terminales y forman nuevos contactos con la misma fase muscular vecina.

4.4.2.2. Efecto sobre el Sistema Nervioso Simpático.

En el ser humano, la enfermedad de tétanos que requiera de respiración artificial y donde se observa una total relajación muscular por el tratamiento y que en ocasiones se presenten trastornos cardiovasculares, como taquicardia, oscilaciones de la presión sanguínea y una hipertonia, así como una vasoconstricción periférica, y una marcada hipertemia, todos estos síntomas se manifiestan sobre el Sistema Nervioso Vegetativo cuando existe la enfermedad en el sentido de una hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático (Kerr et al 1968; Corbett y Harris 1973; Tsueda et al 1974; Kryzhanovsky 1981).

Hardegree et al 1971, observaron que los trastornos cardiovasculares eran provocados en buena parte por la actividad de la hemolisina.

5. PROFILAXIA.

Dentro de los animales domésticos, el caballo es considerado en relación a la toxina tetánica, como el animal más susceptible, y la letalidad a pesar de los tratamientos y medidas, es muy alta. El animal que se sobrepone a una enfermedad por tétanos no queda con ninguna inmunidad ya que o se estimula el Sistema Inmune (Fursete, Wheeler 1972).

Por eso, el punto clave en la lucha contra el tétanos debe ser establecida en la profilaxis. La mejor protección a la infección, se alcanza a través de una inmunización activa, para la cual una aplicación de antígenos específicos del organismo, conlleva a una producción de anticuerpos. Con la inmunización pasiva con antisueros y la vacunación simultánea, representa una combinación excelente para su prevención.

5.1. INMUNIDAD PASIVA.

La aplicación de Antitoxina es recomendada en caballos, en los cuales no han sido inmunizados previamente y han existido heridas, o también, cuando no se ha llevado bien el esquema de inmunización activa, siendo también prescrita antes de operaciones quirúrgicas. Un papel bien importante que juega la seroprofilaxia es el momento en el cual se debe aplicar.

Estudios experimentales en ratas demostraron que la aplicación de Antitoxina vía intramuscular, luego de que 10 horas antes se les había aplicado vía intravenosa toxina tetánica, se evitó que hubiera un tétanos generalizado, pero no así tétanos local. (Habermann 1972). Después de 48 horas de haber suministrado antitoxina, no se encontró actividad de ésta en el organismo (Habermann 1972; Habermann y Cimpfel 1973).

La protección a la infección contra la inmunización pasiva, se controla rápidamente, pero es solamente de corta duración pues los anticuerpos pasivos son eliminados del cuerpo.

Para la protección contra tétanos según (Leuthold 1961; Lohrer y Radvila 1970), son necesarios los siguientes títulos de anticuerpos en sangre: de 0.5 -0.05 UI/ml. Asimismo, fuentes bibliográficas de Medicina Humana (Kingreen et al 1967; Jawetz et al 1973; así como Liefman 1980) este límite es alcanzado cuando es de:0.01 UI/ml.

En relación a ello, demuestran (Smith y McIver 1969) en experimentos en ratas, que el tétanos se presenta al poco tiempo después de que el nivel de anticuerpos en suero, es por debajo de 0.01 UI/ml.

Las dosis de Antitoxina que se dan en la literatura, oscilan entre: 1500 UI (Fessler 1966; Liefman 1976), 1500-3000 UI (blood et al; Gillespie y timoney 1981), así como de 8500 a 15 000 UI/ml, esta fuente informa que se aplicó esta dosis antes de operaciones quirúrgicas y heridas (Rolle y Mayr 1978), 7000 UI-10,000 UI (Radvila y Lohrer 1965) y hasta 10,000 UI-15,000 UI según (Wintzer et al 1975).

En base a los estudios en caballos, borregos, conejos y cobayos, los autores (Radvila y Lohrer 1965), llegan a la conclusión que la dosis del suero si bien no debe de ser considerada de acuerdo al peso corporal, ésta variará de acuerdo a la edad y la especie. En individuos jóvenes y en especies pequeñas éstas necesitarán en relación a su peso corporal más antitoxina que los adultos y las especies mayores. Además, deben de dosificarse dosis altas cuando se utilizan sueros heterólogos, ya que estos son eliminados más rápidamente que los homólogos.

Luego de la aplicación de la misma cantidad de antitoxina homologa por gramo de peso corporal, los títulos luego de 14 días serán de

0.015 UI/ml. en el cobayo, mientras que en el caballo es de 0.16 UI/ml. de sangre. Estos autores recomiendan para el caballo una dosis de 0.02 UI/gr. de peso corporal, esto es de 7500-10,000 UI para un animal adulto.

Hoy en día se utiliza en general, la dosis recomendada por los laboratorios a dosis de 7500 UI antes de las operaciones y el doble de la cantidad cuando existan heridas (Mayr et al 1984).

La duración de la inmunidad pasiva depende de la dosis de la Antitoxina y de la utilización de suero homólogo o heterólogo, se considera una duración de 10 días a 3 semanas (Zeller 1974; Wintzer et al 1975; Gillespie y Timoney 1981; Mayr et al 1984).

Cuando se quiera proteger por 3 semanas se aplicará 7,500 UI- 10,000 UI con suero homólogo (Radvila y Lohrer 1965), luego de la aplicación de 5,000 UI es de esperar una protección pasiva de cerca de 14 días (Radvila y Loher 1965).

En el humano una aplicación de suero heterólogo proporciona una protección confiable de 10-14 días (Bianchi 1962).

En animales que están expuestos a la infección y que no han sido vacunados y que la inmunidad pasiva es la única posibilidad de lograr una rápida protección contra la infección, no debe descuidarse la alternativa de esta inmunidad pasiva. En aquellos casos que se haya aplicado una sola dosis de suero, se debe de aplicar una repetición de la dosis de suero a las 2-3 semanas.

Por su parte en el caballo se informa de casos de tétanos a pesar de haberse aplicado el suero (existe poca información al respecto).

Leuthhold 1961, informa de 2 casos en 30 años, en los cuales se aplicó la Antitoxina y 3 semanas después apareció el tétanos, es decir, en el tiempo que probablemente el suero ya no estaba presente.

Rossdale y Scarnell 1961, informan sobre varios casos de tétanos en potrillos en las primeras semanas de vida, a pesar que se había aplicado Antitoxina con dosis de 1,500 UI.

Aun cuando la inmunización pasiva del caballo es considerada como relativamente segura, sigue siendo un problema cuando esta medida se utiliza profilácticamente, es decir, cuando se utiliza suero inmediatamente luego de una herida.

5.2. INMUNIZACION ACTIVA.

La inmunización activa ofrece la protección más confiable contra el tétanos, tanto en el humano como en los animales.

Para esto se utiliza la aplicación del Toxoide tetánico, esto es la toxina modificada, cuya toxicidad es destruida bajo conservación, esta es atenuada a través de un tratamiento químico con Formol, el toxoide es absorbido en Hidróxido de Aluminio al cual se le agrega un conservador.

Las vacunas comerciales de hoy en día y que se utilizan para todas las especies animales, contienen por ml. 150 UI de Toxoide tetánico, 3 miligramos de $Al(OH)_3$ y 0.05 Mgs. de Timerfonato de Sodio (Blobel y Schlisser 1979).

Vacunas absorbidas superan claramente a los toxoides formulados con su capacidad antegénica (Levine et al 1966).

A través de estas vacunas absorbidas ocurre una respuesta inmune más rápida y con una duración más larga (Radvila y Lohrer 1965). Para este tipo de inmunización se recomienda la aplicación intramuscular en lugar de la vía subcutánea, para evitar una eventual reacción local en el sitio de aplicación, provocada por el Al (OH)3 (Radvila y Lohrer 1965, Lohrer y Radvila 1970).

En innumerables ocasiones se ha demostrado que existen anticuerpos en seres humanos y animales, cuando habían recibido inmunidad parenteral. Se menciona muy especialmente que en los caballos, los anticuerpos han sido medidos y en la mayoría estos están muy por debajo de la línea de protección (Archipow y Rabatjuschkow 1930).

Radvila y Lohrer 1965, informan que 10 de 84 caballos, tenían un título de anticuerpos de 0.005 a 1 UI/ml. de sangre.

Leuthold 1961, encontró que de 21 caballos, 1 solo tenía títulos de 0.01 UI/ml. sangre.

En bovinos se ha encontrado Antitoxina normal en un alto porcentaje y con títulos elevados. Radvila y Lohrer 1965, encontraron en 58 de 120 animales, títulos de 0.005 UI/ml con un máximo de 6,6 UI/ml que se encontró en un solo animal. En bovinos menores de 2 años de edad, solo se encontró huellas de ellos. Luego del segundo año de vida, el número de portadores aumentó en más del 70% (Seemuller 1943; Von Dewitz 1956).

Veronesi et al 1981, confirmaron la hipótesis acerca de una inmunidad natural adquirida contra el tétanos, a través de estudios en hombres y animales en las Islas Galápagos, los 57 casos estudiados y que no fueron vacunados, ocuparon títulos de Anticuerpos positivos con un mínimo de 0.02 UI/ml y con un máximo de 12,5 UI/ml. En nueve anima--

les estudiados el valor mínimo fue de 0.017 UI/ml (perro y asno), el título máximo presentó 0.212 UI/ml (bovino). En los 2 caballos estudiados se demostró que los títulos de anticuerpos fué de 0.022 UI/ml. Como causa de la producción de estos títulos de Antitoxina normal, se supone lo siguiente: que las esporas de tétanos que son adquiridas a través del alimento por vía oral y el aparato digestivo, van a ser en forma vegetativa y la toxina formada será absorbida por él, así sucede pues, una sensibilización del sistema inmune y las pequeñas cantidades de toxina que son producidas puede provocar la adquisición de anticuerpos.

Experimentos de Heining 1954, dicen que los títulos de anticuerpos adquiridos en forma natural y en forma de vacunación, deben ser evaluados en forma diferente. Un grupo de caballos que fue inmunizado activamente solo una vez, soportó hasta 120 dosis letales, mientras que un segundo grupo que no fue inmunizado activamente, pero que sí tenía títulos altos adquiridos, soportó solo 4 dosis letales. Decisivo es que la capacidad adquirida del organismo sensibilizado mediante la inmunidad celular pueda contestar con una suficiente cantidad de anticuerpos, cuando se apliquen nuevamente antígenos (heining 1954; Chodnik et al 1959; Lohrer y Radvila 1965; Leuthold 1961).

Lohrer y Radvila 1970, informaron de un caballo, el cual durante 6 años fué inmunizado activamente, y a pesar de tener anticuerpos de alrededor de 0.0025 UI/ml, pudo ser capaz de soportar 3 dosis letales de toxina.

La dificultad para verificar el estado de inmunidad y con ello la capacidad para juzgar la duración de la protección de una vacuna, condujo grandes discrepancias en la planeación de calendarios de vacunación (Heinig 1954).

De tal forma Heinig 1954, considera una única aplicación como su

ficiente.

Blood et al 1979, propone dos distintos planes de vacunación:

1. Una única vacunación básica con solo una repetición al año.

2. Aplicar a animales de alta estima y en lugares donde el tétanos es muy común, vacuna básica en 2 aplicaciones, con separación entre una y otra entre 6-8 semanas, y repetir esto al año. Ya que el tétanos es de presentación cosmopolita para el caballo como animal altamente susceptible. Un programa de vacunación debe ser para todos los animales de la cuadra, ya que el peligro existe, no solo para uno sino para todos en general.

La respuesta de anticuerpos a la primera inyección de toxoide, es por lo general débil y de una duración escasa. Los anticuerpos humorales pueden ser demostrados de 8-10 días, frecuentemente permanecen bajos los títulos de anticuerpos, (Heinig 1954; Radvilla y Lohrer, 1965; Liefman 1981). Según Eckmann 1960, la primera vacunación provoca una sensibilización del organismo, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad a la reacción al nuevo antígeno que se habrá de aplicar.

Con la segunda vacunación, con espacio de cuando menos 4 semanas, se provoca una producción acelerada de anticuerpos altos y duraderos (Eckmann 1960). El aumento de los títulos es más fuerte entre el 4to y 8avo. día, luego cerca de los 10 días debe aparecer una inmunidad (Leuthold 1961; Radvila y Lohrer 1965; Lohrer y Radvila 1970).

Liefman 1981, informa que luego de una segunda vacunación en 8 caballos que fueron estudiados, 3 de ellos al segundo día presentaron caída de los títulos de anticuerpos, 4 de ellos en cambio no se modificó el título de anticuerpos, en solo 1 caballo aumentó los títulos al segun

do día. Después de 7 días se observó en todos los animales un aumento de los títulos, en cuanto a la altura de los niveles hubo gran diferencia entre los mismos animales.

Leuthold 1961, pudo demostrar en un caballo, cinco semanas después de la segunda vacunación, que no hubo alteración de títulos, en un segundo animal el título estaba totalmente aumentado a 0.0025 UI/ml. Ambos animales solo hasta la segunda vacunación, que fué aplicada un año más tarde, se encontró un marcado aumento en los títulos.

La caída de los títulos de anticuerpos inicial, así como la falta de aumento en estos, no ha sido probado aun, y esto refleja probablemente un estado inmunitario no suficientemente estabilizado, una segunda revacunación después del año, hace que se establezca el estado inmunitario, en casos individuales la revacunación puede provocar una reacción secundaria.

Algunos autores opinan que la primera vacunación después del primer año de edad en los caballos, es suficientemente para protegerlos del tétanos (Chodnik et al 1959; Leuthold 1961; Lohrer y Radvila 1965-1970).

Otros autores recomiendan revacunar al animal cada año (Fessler 1966; Ansari y Matros 1983).

Es poco conocido aun el tiempo de duración de la vacunación, luego de la primera aplicación del toxoide.

Scarnell (1974), estudió 12 caballos, 5 años después de la vacunación básica; y determinó que si existe una activa y duradera reacción inmunitaria a través de la aplicación del toxoide, pero sus títulos de anticuerpos fueron bajando a través del tiempo.

Radvila y Lohrer (1965), utilizaron 19 caballos, estos habían sido vacunados desde el año y medio de edad hasta los 4 años, luego se les aplicó dosis letales de toxina tetánica y se observó cuales presentaron reacción y cuales no.

Otro experimento con 24 caballos que habían sido vacunados activamente hacía 8 años y observados después de aplicación de dosis letales de toxina tetánica, arrojó los mismos resultados.

El título de anticuerpos antes de la aplicación de toxina tetánica letal, fue en promedio de 0.59 UI/ml (santre), diez días después, aumentó el promedio a 12.9 UI/ml, el valor extremo osciló entre los 0.2 UI/ml y 140 UI/ml.

En base a estos hallazgos, se demuestra que la inmunidad celular permanece a través de los años, y también se reducen los títulos de anticuerpos con el tiempo. Es importante que después de la primera aplicación básica, la inmunidad puede ser de 3-5 años (Scarnell 1974; Zeller 1974; Wintzer et al 1975; Liefman 1981; Mayr et al 1984).

Se han llevado a cabo estudios sobre las vías de aplicación de la vacuna, como pueden ser: la vía subcutánea e intramuscular, pero también con posibilidades, la vacunación oral o nasal, así como la inmunización sobre la herida.

La inmunidad oral, la puede demostrar Baljer et al (1975), en ratones, la protección se produjo en los ratones por el continuo contacto del toxoide en la mucosa del hocico y no porque fuera tragado, este tipo de vacunación y su inmunidad se produjo más rápido que por la vía subcutánea, al 5° día de haber sido inmunizados oralmente, por la vía subcutánea no había ninguno inmune, aunque sin duda, cuando se alcanza la inmunidad por vía subcutánea; basta solo una dosis para lograr el

efecto deseado, en cambio en los ratones para inmunización oral, se utilizó 100 veces más dosis del toxoide.

Cronan (1978), pudo provocar en los caballos a través de vacunación oral con toxoide mediante cuartos de azúcar, cápsulas de gelatina, inmunidad, aunque no la suficiente, pero también tuvo que aumentar la dosis. La vacunación por vía intranasal a través de jeringa o de aerosol es equivalente a 30 veces a la vacunación por vía intramuscular (Hasslacher 1981).

La inmunización a través de una herida, no se puede realizar después de 3-5 horas de que se originó ésta, y basta con una quinta parte de la dosis normal, para un efecto seguro. Después de 24 horas de originada la herida con la misma dosis no se logra ninguna inmunidad (Meiler 1976).

En el 40% de los animales inmunizados por Meiler (1976), se produjo una inmunidad al sexto día después de la aplicación, el máximo de protección se logró al octavo día y todavía al día 50, había anticuerpos.

El tipo de herida, el tamaño y el manejo que se le da a ésta, es de gran importancia para el éxito de la inmunización (Meiler 1976).

La inmunización intranasal y de la herida, son apropiados como modelo para revacunar, en especial se considera la vía de la herida, en casos de animales con alguna lesión.

Por ninguna de las dos vías de inmunización se ha detectado ahora alguna irritación en las áreas de aplicación, la vacunación intranasal ofrece, además, ventajas sobre la vía intramuscular, ya que se alcanzan mayores títulos de anticuerpos con una sexta parte de la dosis

(Cronan 1978).

La inmunización por medio de una herida, permite en base a su 'vacilidad de aplicación por medio de aerosoles, que personas que no son' médicos, lo puedan aplicar sin ningún problema; sin embargo, como se mencionó anteriormente deberá ser entre 3-5 horas después de que se produjo la herida (meiller 1976; Cronan 1978).

5.3. VACUNACION SIMULTANEA.

Los caballos no vacunados y que tengan alguna herida o que va--yan a ser operados, puede aplicarse suero y toxoide para obtener una in--mediata y duradera protección.

Primeramente bajo la protección de los anticuerpos producidos 'por la aplicación del suero, el toxoide trabaja de la siguiente manera:' Se estimula la producción de anticuerpos por parte del animal, los cua--les al ser eliminados por el animal, la inmunidad pasiva debe mantenerse en buen nivel.

El toxoide y el suero, deben aplicarse simultáneamente; sin em--bargo, en diferente lugar.

Al igual que con la vacunación activa, una vacunación con toxoi--de es recomendable después de aplicarse vacunación simultánea para lo---grar mantener una inmunidad estable (Beroza 1980; Liefman 1980; Mayr et' al 1984).

Cuando se aplica la inmunización simultánea y la segunda aplica--ción de toxoide, pero hay un intervalo de tiempo entre las 2 aplicacio--nes, el animal puede quedar desprotegido en aquellos casos que se hallan aplicado sueros heterólogos, ya que estos son los que se eliminan más rá--

pido del sistema circulatorio que los sueros homólogos (Clauberg 1979).

En base a la experiencia sobre la vacunación simultánea, se presentan algunas dudas, ya que se comprobó en estudios (Radvila y Lohrer 1965; Chang et al 1969), que la aplicación simultánea de anticuerpos pasivos, estos se unen al antígeno y lo inactivan, y evitan a través de este mecanismo, la construcción de una inmunidad activa, de tal forma que este tipo de aplicación no es muy segura (Mayr et al 1984).

Experimentos en humanos, han demostrado que no existe diferencia de protección entre la aplicación simultánea y la aplicación del toxoide y el suero (Mc Combo y Dwyer 1963).

Según Moloney (1967), demostró que el título de anticuerpos es más fuerte en la aplicación simultánea de suero y toxoide y en aquellos casos donde se aplica solamente el toxoide.

A través de estudios en caballos, pudo Liefman (1980), demostrar que con la vacunación simultánea, se alcanza una inmediata protección y que la formación de anticuerpos activos no es inhibida. La respuesta inmuno-activa se presentó entre 10-14 días, al mismo tiempo se demostró que una segunda inyección de toxoide cuatro semanas después de la vacunación simultánea, aumentaron los anticuerpos de 4-7 días, por lo que hubo buen potencial de inmunidad.

La efectividad práctica, la pudo demostrar Mayr et al (1984) en la vacunación simultánea, es decir que los anticuerpos pasivos poseen una afinidad más fuerte a los sueros homólogos, por otra parte la distribución de anticuerpos pasivos y de las antígenos en el organismo es diferente, el antígeno entra más rápido en contacto con las células competentes que con los anticuerpos, a esto se le agrega también que a través de aplicaciones separadas es distinto esto, al contacto antígeno-anticuerpo se inhibe y también el hecho de agregar un absorbente al to

xoide, la reacción antígeno-anticuerpo puede retrasarse.

5.4. PROFILAXIA DEL TETANOS EN POTRILLOS.

Considerando que los equinos son animales con placenta epitelio corial, la transmisión intrauterina de inmunoglobulinas no se lleva a cabo por eso el potrillo recibe las inmunoglobinas solamente en el calostro. Después de nacer el potrillo, recibe las inmunoglobinas a través del epitelio intestinal, dada la alta permeabilidad de este, de aquí pasa al sistema circulatorio. Solo en casos aislados las inmunoglobinas se pueden reabsorber a los 4-5 días de nacido (Schutzler 1968).

El suero de las yeguas y el calostro, poseen cuantitativamente y cualitativamente, el mismo componente en inmunoglobulinas (Mc Guire y Cawford 1973). En yeguas se encontraron altos títulos de anticuerpos después de la vacunación antes del parto y a través del calostro después del parto, el potrillo tendrá una protección pasiva. Como parámetro para medir el paso de inmunoglobulinas en el plasma sanguíneo en glándula mamaria, se hace la verificación de reducción de inmunoglobulinas en suero 2 semanas antes del parto (Jeffert 1974). En base a esto, se consideró pertinente vacunar a las yeguas 2 meses antes del parto (Liefman 1981; Lin et al 1982). En un lapso de 24 horas después del parto, se considera que la leche de la yegua tiene el más alto valor en gamaglobulinas y anticuerpos específicos (Mc Guire y Crawford 1973). A partir de este momento, se reducen continuamente (Schutzler 1968, 1973; Rouse 1971; Jeffcot 1974).

El nivel máximo de anticuerpos que alcanzan los potrillos, determinan ampliamente la duración de la inmunidad pasiva.

Los potrillos con niveles máximos de anticuerpos serán protegidos hasta por 4 meses después de haber nacido. Los potrillos con niveles

bajos de anticuerpos luego de 1-2 meses de haber nacido no tendrán la su suficiente protección pasiva (Liu et al 1982). Schutzler (1968) no encontró ningún título de anticuerpos después de 2 meses de nacido.

Para evitar intervalos sin protección a los potrillos, entre la inmunidad pasiva adquirida por el calostro y la inmunidad activa por la vacunación, se debe de vacunar al potrillo lo más pronto posible.

La administración de antígenos en las primeras semanas de vida no presentaron ninguna reacción demostrable de anticuerpos humorales.

Los potrillos que no poseen anticuerpos maternos no responden al toxoide inyectado en las primeras 8 semanas, el hecho de que no presenten respuesta inmunitaria se debe a la neutralización por la aplicación del antígeno mediante los anticuerpos calostrales y al desarrollo del aparato inmune en el potrillo que no es capaz de responder en forma positiva (Jansen y Knoetze 1979).

La capacidad de producir anticuerpos propios, lo desarrolla el potrillo solamente hasta el final del primer mes de vida, esto es válido solo para la IgM, y a partir del segundo mes hasta el tercero y gradualmente lo será para la IgG (Rouse 1971), esta IgG es para neutralizar la toxina tetánica. Aun no hay explicación del porque no hay respuesta a la inyección del toxoide a la edad de 6-8 semanas.

Cuando se vacuna por segunda vez, al año de edad, hay niveles altos de anticuerpos, pero sin embargo, no se logra llegar al máximo de los valores (Jansen y Knoetze 1979).

Para aquellos potrillos procedentes de madres no vacunadas o aquellos potrillos que no tienen posibilidad de ingerir calostro, se recomienda una pronta y repetitiva aplicación del suero, que por lo gene--

ral ofrece una protección contra el tétanos.

Existen casos excepcionales donde el potrillo fue vacunado en las primeras semanas de edad y a pesar de eso presenta tétanos, hay que hacer hincapié que les fue aplicado suero semanalmente (Rossdale y Scarnell 1961).

Debido a la Antitoxina ingerida por el potrillo a través del calostro, su protección es mayor que por medio del suero. Rossdale y Scarnell (1961), afirman que la vacunación de la yegua antes del parto ofrece una protección más segura para el potrillo.

5.5. MEDIDAS PROFILACTICAS EN CASO DE HERIDAS.

La vacunación simultánea para animales heridos que no habían sido vacunados no suple de ninguna manera la intervención quirúrgica para las heridas y la antibioprofilaxis.

Una óptima profilaxis se complementa con la curación de las heridas, cuando estas medidas se hayan llevado a cabo inmediatamente después de que el caballo halla sido herido, la intervención quirúrgica es recomendable, la limpieza de la herida se lleva a cabo para tener condiciones aerobias e inhibir la formación de esporas y la multiplicación de las bacterias, la herida debe ser lavada a conciencia, los tejidos necróticos y cuerpos extraños en la herida deben ser totalmente retirados. Heridas en forma de bolsa deben ser abiertas y mantener separada la herida y tener dren para que el oxígeno pueda llegar a lo más profundo (Schmitt y Kiene 1981). Se recomienda lavar con agua oxigenada por su poder para formar oxígeno (Muyllé et al 1974; Beroza 1980; Mansmann et al 1982).

Luego de limpiar la herida, los gérmenes que permanecen, deben ser tratados con penicilina, ya que ésta se considera de elección, tam-

bién las tetraciclinas (Veronesi 1976b), son recomendables cuando hay infecciones mezcladas que forman penicilinasas.

La penicilina es efectiva solamente sobre formas vegetativas de *Clostridium tetani*, es bacteriostática, en dosis altas es efectiva sobre cepas proliferantes y aquí es donde actúa como bactericida (Kuschinski y Hullmann 1978).

La efectividad de una profilaxia a través de la penicilina, dependen en primer lugar de la duración de la aplicación y su dosis.

Estudios experimentales en ratones, han demostrado que la etapa de crecimiento logarítmica del *Clostridium tetani*, está entre las 6-24 hrs. después de una inyección intramuscular de tetanosporas (Smith y Mc Iver 1975), y que a través de la penicilina se puede evitar la enfermedad después de 4 horas de haber tenido contacto con las esporas, no así cuando han transcurrido 8 horas (Smith 1964). Resultados similares obtuvo Veronesi (1967 b) con las tetraciclinas.

Por lo tanto se llega a la conclusión que no deberá aplicarse penicilina después de 6 horas de transcurrida una herida que sea susceptible de contraer tétanos, para que esta actúe en forma profiláctica (Smith y Mc Iver 1975).

En casos de infección natural, el agente causal es tomado por el organismo en forma de esporas y a pesar de una intervención quirúrgica si permanecen las esporas, estos pueden favorecer la enfermedad (Smith 1964).

Si existen animales no inmunizados con una herida, se puede llevar a cabo la vacunación simultánea, si estos ya fueron vacunados deberá aplicarse toxoide.

CALENDARIO DE VACUNACION EN CABALLOS

INMUNIZACION BASICA: I. VACUNACION A LOS 3 MESES.
II. REVACUNAR LUEGO DE 4-8 SEMANAS.

REPETICION DE VACUNACION: LUEGO DE UN AÑO.

REPETIR VACUNACION: CADA 3-5 AÑOS EN CASO DE HERIDAS.
YEGUAS: DE 4-8 SEMANAS ANTES DEL PARTO.

TETANOPROFILAXIS EN CABALLOS NO VACUNADOS:

VACUNACION SIMULTANEA: 1 ML. DE TOXOIDE + 7 500 U.I. DE SUERO
ANTES DE LAS OPERACIONES QUIRURGICAS O
15,000 U.I. DE SUERO EN CASO DE HERI--
DAS Y REPETIR A LAS 4 SEMANAS EL TOXOI
DE.

6. SINTOMAS Y FORMAS DEL TETANOS.

6.1. TIEMPO DE INCUBACION.

El tiempo de incubación es el que transcurre entre la entrada del germen al organismo y cuando se presentan los primeros síntomas clínicos, y esto es muy variable ya que depende de varios factores que pueden ser los que se mencionan a continuación: Lugar de la herida, cantidad de toxina producida, susceptibilidad de especie, tipo de herida y el tratamiento que se de a ésta.

En el caso de los caballos y en el humano, el tiempo medio de incubación es de 1-3 semanas (Gruner 1956; Stirnemann 1966; Muylle et al 1974; Blood et al 1979), sin embargo se puede presentar frecuentemente con un tiempo de incubación de 6-10 días según (Altermeier 1946; Díaz Rivera et al 1948; Jolly et al 1975; Blood 1979). La curva mínima es de 2-5 días (Altermeier 1946; Díaz Rivera et al 1948; Gruner 1956; Weiser y Bunte 1965, Stirneman 1966, Burrows et al 1968; Wilson y Miles 1975; Beroza 1980).

Díaz Rivera et al (1948), Jolly 1975, Grupta et al 1980, registran un tiempo de incubación de 20 días y Gruner 1956, dice que puede ser hasta de 12 semanas como máximo.

Hay casos en los cuales se presenta un "tétanos tardío", el cual tiene un tiempo de incubación de varios meses y esto, sucede cuando hay una infección latente luego de que supuestamente la herida ha sanado.

Mientras mas dure el tiempo de incubación, más favorable es el

pronóstico, con un tiempo de incubación corto existe por regla general un desarrollo más rápido de la enfermedad y con un efecto mortal (Kryzhanovsky y Bunte 1965; Smith y Kiene 1981).

Jolly et al (1965), describe con un tiempo de incubación de 10' días, existe una letalidad del 50%, cuando el tiempo de incubación es de 21 días, la letalidad es de 12.5%.

Weiser y Bunte (1965), informan que animales con un tiempo de incubación de 12.47 días fueron salvados, animales con promedio de 6.65 días de incubación todos murieron.

Experimentalmente Laird (1981), aumentó la dosis de toxina a 100,000 dosis letales en ratas, el tiempo de incubación fue de 40 minutos.

Fedinec y Matzke (1959), observaron que la variación de tiempo de incubación era según el sitio de aplicación. En ratas fue de 4-8 horas con una inyección en la columna vertebral, de 17-18 horas por vía intramuscular y de 36-40 horas a través de aplicación intravenosa de 3 dosis letales de toxina tetánica.

La tardanza por vía intravenosa, la explica Kryzhanovsky (1981) a que la toxina debe ser absorbida en la musculatura, después de que abandona el torrente circulatorio a través de los conductos nerviosos para llegar al S.N.C., también el tiempo de incubación será más corto mientras la herida esté más cerca de la cabeza.

6.2. SINTOMATOLOGIA CLINICA.

El cuadro típico de tétanos es caracterizado por una rigidez tónica-espástica de la musculatura estriada. Como síntoma temprano se ob--

serva en los caballos lo siguiente: Dificultad para la ingesta de alimento, caminar lento e inseguro, cuando hay una herida que está localizada en las extremidades posteriores mantienen la cola arqueada o desviada, en poco tiempo se agrava y aumentan los síntomas, el estado de rigidez es claro y se prolonga empezando por la musculatura de la cabeza y de ahí sobre el cuerpo, otra característica muy peculiar y que se presenta también en forma temprana es el prolapso del tercer párpado, el cual sucede espontáneamente cuando levanta la cabeza, la toma de alimento se reduce por el espasmo de los músculos de la masticación (trismo), los ojos se agrandan y las orejas se vuelven erectas y dirigidas hacia atrás y el movimiento de estas casi se inhibe.

Los trastornos locomotores serán mas fuertes al caminar el animal, ya que lo hará rígidamente, en la cara hay una expresión de risa sardónica, la cual se caracteriza por arrugas en la frente del animal y retracción de las comisuras del hocico (Gratzl 1955).

Las influencias externas pueden provocar fuertes ataques de rigidez mediante ruido, luz y situaciones que le provoquen intranquilidad.

La musculatura se siente al principio sólida y después se siente dura como tabla.

en estados muy avanzados, el hocico puede ser abierto y puede tornarse imposible abrir el mismo, esto a consecuencia de una inhibición espástica de la musculatura faríngea.

La temperatura corporal al principio no se altera, pero se modifica según la gravedad del caso y puede aumentar hasta 42°C poco antes de la muerte.

El pulso al principio es normal, pero conforme se agrava el pa-

ciente, se llega a tornar superficial y rápida. En el estadio final de la enfermedad, el animal no ingiere alimentos y se llega a inhibir la micción y la defecación, además de aumentar los ataques de rigidez, el animal yace postrado de costado con opistótonos y las extremidades totalmente tensas.

La muerte se presenta de 5-10 días, mediante una falla cardiovascular como consecuencia del agotamiento y asfixia, además por la rigidez de los músculos intercostales y del diafragma.

En casos excepcionales y donde el pronóstico es favorable, los síntomas van retirándose entre 4-6 semanas (Blood et al 1979; Hartwig 1982, Mansmann et al 1982).

6.3. FORMAS DE TETANOS.

En el paciente con tétanos, se pueden presentar de 3 formas:

I. Forma generalizada.

II. Local.

III. Tétanos de la cabeza.

La forma más frecuente en el humano y en los animales, es la forma generalizada, en la cual la totalidad de la musculatura estriada está afectada. Esta forma es descendente, es decir, la sintomatología se presenta empezando por la cabeza y desciende al cuello, tronco y extremidades (Kryzhanovsky 1981).

El tétanos local, se presenta con una rigidez muscular solamente delimitada a solo un grupo de músculos que están gobernados por el

correspondiente segmento de la columna vertebral, los síntomas pueden mantener así por algunas semanas, el desarrollo de esta forma es moderado y por lo general no conduce a la muerte, pero en un momento dado puede convertirse en forma generalizada con el consiguiente riesgo cuando asciende a la cabeza.

El tétanos local se presenta cuando la distribución de la toxina no es a través del torrente sanguíneo, por ejemplo en el caso de una inmunidad activa o pasiva, esta inmunización basta para inhibir la toxina en sangre, sin embargo en el área de la infección, esta concentración de Antitoxina es suficiente para neutralizar la producción de toxina.

Actualmente se considera que cada caso de tétanos generalizado procede de un tétanos local (Kryzhanovsky 1981).

Como una forma de tétanos local se considera el llamado tétanos de la cabeza en el hombre, el cual después de alguna herida cerca de la cabeza o en la parte media del oído, hay un tiempo de incubación corto y el pronóstico es grave, a través de la disfunción de uno o mas nervios craneales, en especial el nervio facial, que puede provocar inhibición lateral o bilateral de la musculatura de la cara, con trismo y disfragia. Por regla general, esta forma de tétanos de la cabeza, se convierte a tétanos generalizado (Vakil et al 1975; Finegold 1977; Veronesi y Focaccia 1981).

7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial se deberá hacer en base a:

I. Parálisis aguda.

II. Lumbago.

III. Algunos estados de rabia.

IV. Hipomagnesemia.

V. Envenenamiento por estricina o también se llega a pensar en meningitis (Gruner 1956; Lohrer y Radvila, Corder 1978; Berroza 1980).

El Tétanos se manifiesta clínicamente en base a su sintomatología: Posición típica de la cabeza, trismo, posición de serrucho y la hipersensibilidad a los estímulos externos, por lo que no se puede confundir fácilmente con otra enfermedad.

8. DIAGNOSTICO.

La sintomatología de tétanos es tan característica y se desarrolla en tan poco tiempo, que los estudios de laboratorio con fines diagnósticos, apenas si pueden llevarse a cabo. La observación al microscopio del *Clostridium tetani* no se lleva a cabo en la mayoría de los casos (Mayr et al 1984).

El diagnóstico del agente causal por medio de cultivos anaeróbicos, se hace por medio de material de una herida, siendo esto positivo en una tercera parte de los estudios según Finegold (1977). Stirnemann (1966), solo pudo aislar de heridas y las pruebas fueron positivas en el 50% de los casos.

9. HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS.

Se expone en este apartado, los diferentes criterios al respecto hecho por varios autores:

En el tétanos no existen hallazgos anatomopatológicos, ni cambios histológicos (Mayr et al 1984).

Los cambios habidos son de naturaleza específica, es decir, según la gravedad y duración de la enfermedad, complicaciones durante el curso de la misma, los hallazgos en pulmón pueden ser desde enfisemas, atelectasias, congestiónamiento, edemas o neumonías. Las modificaciones en el miocardio son observadas frecuentemente y como consecuencia del stress y esfuerzo del corazón provocados por la rigidez (Kryzhanovsky 1975a). Además, no se descarta una lesión del miocardio debido a la toxina (Hardegree et al 1971; Kryzhanovsky 1975a).

En la musculatura esquelética se encuentran pequeñas hemorragias, rupturas y atrofia de las miofibrillas y pérdida de estrías (Duchen 1973a; Dietz y Weisner 1982). Procesos atróficos pueden presentarse a los pocos días de los primeros síntomas (Eyrich et al 1967).

10. PRONOSTICO.

En el pronóstico de la enfermedad de tétanos pueden colaborar varios factores de importancia: tiempo de incubación, velocidad del desarrollo, la frecuencia de los ataques de rigidez, así como la agravación de los síntomas.

Mientras mas largo es el tiempo de incubación, será más moderado el desarrollo de la enfermedad y mas probabilidad de curación habrá (Gruner 1956; Weiser y Bunte 1965; Schmitt y Kiene 1981).

Cuando el cuadro se agrava en 24-48 horas y exista grave rigidez muscular y total cierre de las mandíbulas, es de esperarse la muerte rápidamente. El pronóstico es favorable cuando el espasmo muscular se desarrolla gradualmente y el animal puede llegar a ingerir alimento y agua (Dietz y Weisner 1982).

La velocidad en la cual se manifiesta el desarrollo del tétanos es de gran importancia para el pronóstico, en el hombre es de gran valor para esto por el llamado "Período de Onset", es decir, el tiempo entre el primer síntoma y los primeros síntomas de rigidez muscular (Veronesi y Focaccia 1981).

Si en las primeras dos semanas se sobrevive, generalmente el pronóstico es favorable (Gruner 1956; Sattler 1960; Blood et al 1979).

Gruner (1956), informa que todos los decesos por tétanos ocurren en un lapso de 6 días, 2 caballos murieron al catorceavo día, pero a consecuencia de neumonía por aspiración.

De acuerdo a Sattler (1960), debe esperarse un pronóstico favorable de la enfermedad cuando los animales han sobrepasado los primeros 8-10 días.

Gruner (1956), considera que los potrillos tienen más posibilidades de curación que los animales adultos, desde el punto de vista del pronóstico, y que no existe relación alguna con la edad.

Dietz y Weisner (1982), determinaron que por medio del auxilio del laboratorio se puede valorar el pronóstico, determinando la actividad de la enzima creatin-fosfoquinasa que es específica de los músculos un aumento al principio de la enfermedad de alrededor de 1-20 veces el valor de la enzima, se considera como pronóstico desfavorable.

Otros factores que son considerados en el pronóstico, son el estado de salud en general del animal, el punto y calidad de curación de la herida, el principio de las medidas terapéuticas; si a pesar de esto continúan las complicaciones, el pronóstico sigue siendo desfavorable.

11. TERAPIA.

No existe aún, una terapia causal efectiva del tétanos y el tratamiento tiene un carácter sintomático.

Hoy en día existen dificultades para juzgar la efectividad de las medidas terapéuticas, ya que en el hombre la presentación de casos son cada vez más reducidos, debido a los buenos esquemas de vacunación y en algunas clínicas donde llegan los pacientes apenas hay oportunidad para ver las medidas terapéuticas. Esto impide una experimentación sistemática sobre las distintas formas de terapia y además algunas todavía son cuestionados sobre todo lo que se realizan en forma experimental.

Las medidas terapéuticas persiguen las siguientes metas (Schmit y Kiene 1981):

- I. Eliminar el agente causal y con ello la producción de toxina.
- II. Neutralización de la toxina que todavía no está adherida.
- III. Inhibir el aumento de excitabilidad de los reflejos y espasmos musculares.
- IV. Evitar complicaciones.

11.1. MEDIDAS CAUSALES.

Las medidas causales en el marco de la terapia del tétanos son las mismas que han sido descritas como medidas profilácticas en heridas

y que sirven para la inhibición en la multiplicación del agente causal, la producción de toxina y la distribución de la misma.

11.1.1. TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA HERIDA.

El tratamiento quirúrgico se recomienda aún para las heridas ya sanadas o en proceso de cicatrización, para eliminar los eventuales agentes causales (Schmitt y Kiene 1981).

Leuthold 1961, Muylle et al 1974, dicen que esta medida de curación por medios quirúrgicos, debe ser eliminado, ya que solamente en el 50% de los casos, una herida fue la causa de entrada de *Clostridium tetani*.

11.1.2. TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS.

La administración sistemática se considera como necesaria, aunque todavía surgen discusiones sobre la dosis y tiempo de tratamiento.

Beroza (1980), recomienda 10'000,000 I.U. penicilina para un animal adulto 2 veces al día durante una semana.

Muyllé et al (1974), administraron dosis inicial de 10'000,000 U.I. penicilina y 4 días más con 5'000,000 U.I., además 3-5 millones in--filtrados en la herida.

Rolle y Mayr (1978), aplicaron 10'000,000 U.I. diarios, según Mansmann et al 1982 por 4 días debería aplicarse 25'000,000 U.I. diarios.

Como se puede ver, la penicilina tiene un lugar importante dentro del tratamiento de elección desde el punto de vista profiláctico, es

decir, para inhibir las complicaciones a través de bacterias que provocan infecciones secundarias como neumonía (altemeier 1946; Díaz Rivera' et al 1948; Fritsch 1965).

De lo anterior se deduce que la duración de la antibioticoterapia no se debe limitar a un tiempo determinado, sino de acuerdo al desarrollo de la enfermedad y la posible infección secundaria, por lo que se debe considerar un cambio de antibiótico luego de 4-5 días.

11.1.3. NEUTRALIZACION DE LA TOXINA.

Es debatible la utilización del suero como medida en donde ya existen síntomas clínicos. Las controvertidas experiencias clínicas de terapia con suero, no solo en medicina humana y veterinaria, se debe en parte al procedimiento que se utiliza y no hay control del mismo. Así mismo, en contadas ocasiones se considera la efectividad del suero, según Vakil (1981), considera que la utilización de suero solo en contadas ocasiones da un resultado positivo y que en los casos muy graves, en los cuales ya hay gran cantidad de toxina fijada al tejido nervioso, la Antitoxina no influye el desarrollo de la enfermedad, en casos leves de tétanos aun se puede tener un pronóstico favorable sin suero.

La dificultad para lograr éxito, aplicando suero bajo condiciones clínicas se da en base a la imposibilidad de mantener constante las medidas terapéuticas que acompañan a este tratamiento, pero estas deben adaptarse según el estado del paciente.

La efectividad de la terapia por suero en el caballo, fue estudiada por Gruner (1956) en un grupo de 55 animales, los cuales fueron divididos en tres grupos:

I. El primero, recibió una dosis baja de 3000 U.I. de suero, '

así como relajantes, sedantes y bicarbonato de sodio.

II. Recibió durante tres días 60,000-120,000 U.I. de Antitoxina vía intravenosa.

III. Recibió una combinación de 100,000-120,000 U.I. de Antitoxina y toxoide durante tres días.

Se demostró que hubo un alto porcentaje de curación en los grupos 2 y 3. En humanos Vaishnav et al (1966) no encontraron diferencia tomando en cuenta como base el desarrollo de la enfermedad, presentación de la misma, letalidad entre los grupos estudiados, los cuales habían sido tratados con diferentes dosis de Antitoxina y un grupo control que no recibió la Antitoxina.

Estudios realizados por Von Brown et al (1960), la tasa de letalidad en pacientes tratados con suero fue del 49% y para el grupo control fue del 76%.

Estudios experimentales hablan de un efecto terapéutico positivo de la Antitoxina. "IN VITRO", ha sido demostrado que la toxina unida al receptor de la célula todavía pueden ser neutralizadas por la Antitoxina (Kryzhanovsky 1981; Schmitt et al 1981).

La aplicación de Antitoxina en ratas vía intramuscular luego de 10 horas, no tiene influencia sobre la formación de tétanos local, sin embargo, inhibe la formación del tétanos generalizado (Habermann 1972).

A través de aplicación vía intravenosa de Antitoxina (Webster Lawrence 1963) en conejos, luego de 48 horas, logran evitar tétanos generalizado. Diez horas después de aplicar la toxina vía intravenosa, si se aplica Antitoxina vía intramuscular se inhibe totalmente la presentación

de la sintomatología clínica (Habermann y Dimpfil 1978).

Leonardi et al (1972), propusieron que en base a resultados obtenidos en asnos, mediante una utilización tardía de suero, puede ejercer algún efecto, tres de cinco animales luego de 55 horas de haberse aplicado toxina vía intramuscular, se aplicó Antitoxina vía intramuscular, sobrevivieron a pesar de una sintomatología grave generalizada, mientras que otros 5 animales que no fueron tratados con esto, murieron.

Los fracasos tenidos por la terapia con suero bajo condiciones clínicas, son debido a su aplicación en forma tardía. Gruner (1956), considera que el factor tiempo no se debe considerar en la aplicación del suero.

Diversas controversias existen en cuanto a la terapia con suero, respecto a dosis y duración del suministro de este suero.

En los caballos utilizaron una dosis única de 12,000 U.I. (Boot y Pierson 1956); 15,000-30,000 U.I. (Forenbacher y Mihaljevic 1967; 40,000 U.I.)Lundvall 1958; 50,000 U.I. (Muyllé et al 1974).

(Gruner 1956, Fritsch 1965, Schutz 1977), recomendaron 50,000 U.I. por 3-5 días. Lohrer y Radvila (1965) recomendaron la aplicación de 30,000-50,000 U.I. cada 12 horas, hasta la recuperación completa.

También Oepperet y Christ (1975) utilizaron suero en forma rutinaria, hasta que cedió la sintomatología.

Estudios hechos en ratas pro (Kryzhanovsky y Krasnova 1971), demostraron que la aplicación de Antitoxina vía suboccipital es superior en cuanto a recuperación que la vía intramuscular y vía intraveno-

sa, no solo en la forma ascendente y descendente del tétanos. Con esta aplicación suboccipital obtuvieron que es efectiva en un 50% y los animales vivieron más tiempo que los que se les aplicó vía IM o IV.

En casos avanzados de tétanos, ninguna forma resultó ser efectiva, Smith (1966), obtuvo resultados similares cuando aplicó inyecciones intracerebrales de Antitoxina en ratones.

Aleksevich (1978), comparó varias vías de aplicación de la Antitoxina en conejos (aplicación lumbar y suboccipital) en 3 tipos de tétanos:

- I. Ascendente.
- II. Descendente.
- III. Cerebral.

La tasa de sobrevivencia por vía suboccipital fue superior en 3 veces más a la lumbar en el tétano cerebral, las otras 2 formas de tétanos fue similar su efectividad tanto en forma lumbar como suboccipital.

Resultados halagadores en 8 casos de tétanos en estadio temprano encontraron Hughes-Davies (1979), Gupta et al (1980), después de una aplicación de Antitoxina vía intratecal.

Scanders et al (1977), redujeron la tasa de mortalidad en un 14.55%, la cual era obtenida por tratamiento de rutina y se redujo más cuando utilizaron suero vía intratecal, pero al mismo tiempo aplicaron por vía suboccipital y lumbar y no existieron diferencias entre estas últimas.

Vakil (1981), luego de inyecciones vía suboccipital, aumentó la tasa de sobrevivencia, aunque estadísticamente no fue significativa.

Neequaye y Nkrumah (1983), obtuvieron resultados negativos cuando aplicaron suero en vía lumbar en el caso de tétanos neonatorum.

Muyllé et al (1974), aplicaron en caballos una sola inyección S.C. o I.V. de 50,000 U.I. de Antitoxina y obtuvieron mejores resultados con la inyección epidural.

Muyllé et al (1975), aplicó a 40 caballos Antitoxina en el espacio subaracnoideo en donde el tétanos ya estaba presente desde 10-36 horas.

Seis potrillos y 5 caballos fueron enviados a este tratamiento, estos ya estaban postrados sobre su costado, luego de una relajación con guayacol gliceríneter, se procedió a realizar una punción entre la protuberancia occipital y el atlas y les fueron extraídos 50 ML. de líquido cefaloraquídeo a caballos adultos y 30 Ml. a los potrillos, y después se aplicó 50 Ml. de Antitoxina respectivamente conteniendo (1,000 U.I./ml en el mismo espacio donde fueron extraídos, además se aplicó 3,000 U.I. de Antitoxina vía S.C. y 2'000,000 U.I. de penicilina por cada 100 Kg/pe so vivo vía I.M.

- Once caballos que llegaron postrados, murieron.
- Dos caballos murieron 100 días después de una infección secundaria.
- Después murieron 2 caballos y todos los potrillos.

La tasa de sobrevivencia fue de 72.5% contra el 50% de estudios anteriores Muyllé et al (1974).

11.2. TERAPIA SINTOMÁTICA.

Tiene como meta inhibir la sensibilidad del animal, stress psíquico, miedo, dolor, el aumento de la tensión muscular, inhibición de los músculos intercostales contraídos, para evitar una neumonía por aspiración y asfixia.

Juega un papel importante en la terapéutica del padecimiento nu

merosos medicamentos que se han venido utilizando, pero no ha sido encontrado aun aquel que causa todos los requerimientos para que trabaje en forma segura y libre de efectos secundarios.

Boot y Pierson (1956), Ritsch (1965), Wiser y Bunte (1965), utilizaron una serie de medicamentos que causaron distintos criterios y que los éxitos fueron considerados como excepcionales.

Hoy en día, los medicamentos utilizados en medicina, esta la fenotiazina, barbitúricos, (sedantes e hipnóticos), así como los músculo--relajantes y los del grupo de tranquilizantes (benzodiazepan).

11.2.1. SEDANTES Y MIORELAJANTES.

11.2.1.1. Sedantes:

Durante muchos años fueron utilizados para sedar en el caso de tétanos, el Sulfato de Magnesio, Hidrato de Cloral y Barbitúricos, pero que a causa de los efectos secundarios que provocaban fue abandonado su uso por métodos nuevos.

De tal forma que el uso de Barbitúricos debe realizarse con cuidado ya que una sobredosis puede presentar fuertes depresiones respiratorias, entorpecimiento sensorial, e inhibición para poder ingerir alimentos y agua, y además trastornos del equilibrio, ya que puede conducir a una postración de los animales (Troughton et al 1955; Tait y Ryan 1957; Lundvall 1958).

El uso del Hidrato de Cloral que actúa básicamente sobre el sistema motor, de tal forma que no inhibe los estímulos acústicos o manipulaciones, por lo que el animal puede tener fuertes reacciones aumentando los espasmos musculares, además, el Hidrato de Cloral debe de ser aplicado en forma rápida, en forma IV ya que afecta los tejidos (Lundvall 1958 Hapke 1980).

Gratzl (1955), no obtuvo éxito con Hidrato de Cloral, ya que no

puede ser usado en dosis altas, se presenta una relajación muscular sin' que halla peligro de colapso, el efecto que se provoca es bajo. En el ca so de su clínica, hubo 136 pacientes y 29 fueron curados.

Forenbacher y Mihaljevic (1976) tampoco obtuvieron éxito con Hidrato de Cloral.

Barbitúricos.

Se utilizaron casi exclusivamente en tétanos del ser humano, en' la mayoría de los casos en combinación con otros medicamentos, se utilizan solos cuando la sintomatología es muy ligera (Rey y Diopmar 1967; Jo lly et al 1975; Top y Wehrle 1976; Vakill 1981).

Los barbitúricos son "SEDANTES DEL CEREBRO", su efectividad consiste en una depresión de las funciones del S.N.C. y alcanza dependiendo de la dosis, todos los estadios de una tranquilización, antes de llegar' a la narcosis, en dosis altas se bloquean los reflejos espinales, se uti lizan para sedar como el fenobarbital, el cual contiene un componente an ticonvulsivo (Hapke 1980).

Jensen y Luhn (1962), Altemeier y Hummel (1962), informan acerca de buenos resultados con barbitúricos, el cual fue administrado en forma IV por goteo lento regulado, se controlaron los ataques convulsivos, el' paciente se mantuvo en un estado de somnolencia duradero, pero estímulos externos provocaban que despertaran.

Como efectos secundarios causan la depresión del centro respiratorio, reducción de la presión sanguínea a consecuencia de una vasodilatación periférica, así como un efecto directo depresor sobre el miocar-- dio, cuando son usados en forma repetida y por largo tiempo provocan taquiflaxia y pueden provocar un efecto acumulativo.

Según (Westhues y Frisch 1961; Hapke 1980) a dosis bajas los ' barbitúricos pueden provocar excitaciones y dosis altas, pérdida de sensibilidad (Troughton et al 1955; Scheidy y Mc Nally 1958).

Amplia aplicación han encontrado los investigadores con los Neurolépticos, como la Fenotiazina, Clorpromazina, Propionilpromazina, en el tétanos del caballo, el mecanismo de estos y su efecto de bloquear las sinapsis centrales en especial en la formación reticular donde estas afectan el metabolismo y el efecto de las monoaminas cromáticas (Noradrenalina, Dopamina, Serotonina) el efecto que producen aun no está claro, ya que el efecto sedante se manifiesta generalmente en una inhibición psíquica motora, el cual aumenta con las dosis altas, sin que se presente narcosis.

Cuando se aplica neurolépticos, los animales se conservan de pie y no se pierde el equilibrio, la toma de alimento y agua, en el caso de que el ambiente esté tranquilo, los animales se comportan como si estuvieran cansados y en actitud relajante, sin importar lo que sucede alrededor, sin embargo los estímulos externos provocan fuerte reacción, si existe una sobredosis, los animales sufren limitaciones en la actividad motora, demuestran debilidad muscular, doblan especialmente los cuartos traseros y se echan, se presenta algunas veces, sobre todo en el caballo y el perro, la llamada ("Reacción paradójica"), que se presenta cuando se aplica Clorpromazina y que se caracteriza con una excitación.

Los neurolépticos no poseen efecto analgésico, pero potencian el efecto de hipnóticos, analgésicos y musculorelajantes.

El sistema nervioso vegetativo es influenciado por los neurolépticos, la temperatura corporal se va reduciendo como consecuencia de una inhibición de la regulación de la temperatura central (SNC), tanto en caballos sementales como en animales castrados provoca relajación del pene (Martin y Beck 1959; Scheidy y McNally 1958; Westhues y Fritsch 1961; Forth et al 1977).

Sobre la frecuencia cardíaca la Clorpromazina no tiene efectos importantes, pero en dosis altas aumenta la frecuencia, cuando se aplica varias veces durante días seguidos puede provocar eritropenia, así como una reducción de la hemoglobina (Martin y Beck 1956).

La Clorpromezina es utilizada en el tétanos del caballo a dosis' de 0.4-1.0 Mg/Kg. peso vivo por 2-3 veces al día vía I.M. o I.V. (Owen ' 1955; Trughton et al 1955; Tait y Ryan 1957; Lundvall 1958; Beroza 1980)

Sattler (1960) a través de una infusión administró Clopromazina' en dosis de 1.5 Mg/Kg. peso vivo.

Luego de una aplicación vía intramuscular, en el lugar de la inyección existen fuertes reacciones del tejido y con dolor muscular en ' esa área (Martín y Beck 1956; Tay y Ryan 1957).

El efecto del medicamento es notorio a los diez minutos después de aplicación intravenosa, en la inyección intramuscular el efecto es ' notorio de 15-30 minutos (Tait y Ryan 1957, Owen et al 1959), el efecto' dura alrededor de 5-8 horas (Owen 1959; Lundvall 1958).

Para aquellos casos de tétanos que no son graves, la Clorpromazina provoca un estado de sedación adecuado, el animal permanece de pie, la defecación y micción no se inhibe (Tait y Ryan 1957).

El efecto anticonvulsivo de la Clorpromazina puede ser reforzado aplicando conjuntamente barbitúricos (Beroza 1980).

Después de una inyección de Clorpromazina, se facilita la ingestión de alimentos y agua, ya que hay relajación de los músculos de la ' masticación (Tait y Ryan 1958; Sattler 1960).

En algunos casos cuando ya existe trismo, si se aplica el tratamiento de Clorpromazina hay probabilidad de que vuelvan a tomar alimento y agua (Lundvall 1958; Owen et al 1959).

(Owen 1955; Owen et al 1959; Sattler 1960), eliminaron los espasmos con Clorpromazina en casos no graves de tétanos, pero en casos agudos, las contracciones se presentan temprano y generalizadas, además de' postración; aún cuando se aumentaron las dosis no fue efectivo el tratamiento, por el contrario si el animal está de pie y se aumenta la dosis'

de Clorpromazina, puede perder el equilibrio y caer (Martín y Beck 1956 Sattler 1961), y hay caída de la presión sanguínea (Owen et al 1959).

Lawrence y Webster (1961) después de aplicaciones repetidas a dosis bajas de Clorpromazina o Azepromazina en conejos con tétanos local observaron una reducción de los espasmos debido a una taquifilaxia, al aumentarse la dosis provocó un aumento de la actividad muscular, los autores interpretan el efecto como una estimulación directa de la Clorpromazina y Azepromazina al sistema nervioso central, recomendaron también la utilización de los derivados de la fenotiazina, barbitúricos y mefenzina.

Lawrence et al (1958), no encontraron diferencia significativa en cuanto a la aplicación única de Clorpromazina o de Barbitúricos, por el contrario, si se combinan las dos, se logra reducir la tasa de letalidad aunque no sea en forma significativa.

En medicina humana, es utilizada la Fenotiazina en combinación con barbitúricos, ya que su efecto se potencializa, también se aplican relajantes musculares. El Curare provoca relajación muscular sobre todo si la respiración es por medios mecánicos.

Finocchio y Clement (1974), aplicaron en un potrillo con síntomas de tétanos y postrado, una dosis de Azepromazina a razón de 7.5 Mg/Kg. peso corporal vía intramuscular, Penicilina a dosis normales de 10,000 U.I./Kg peso y 12,000 U.I. de suero vía intravenosa, así como tres aplicaciones de fenilbutazona cada tercer día a razón de 200 Mgs. en cada una.

Schutz logró una buena tranquilización en una yegua por un período largo, a través de un compuesto llamado MY 301 MR, este tiene un efecto relajante.

Forenbacher y Mihaljevic (1967) mencionaron mejores efectos con Combelen MR (propionilpromazina) en comparación con la Clorpromazina y otros sedantes, además consideran el tratamiento a elección a dosis de

1.25-2.5 Ml/Kg peso corporal vía intramuscular, en casos graves 2.5-5 Ml /Kg y se recomienda repetir la dosis, el efecto se nota de 45-60 minutos y se mantiene por 7-8 horas. El nerviosismo del caballo se elimina con este procedimiento, al grado de que el caballo tratado fue levantado del piso para ser colgado en una hamaca y aplicar con una sonda estomacal alimento y medicamentos. El efecto relajante es notorio ya que el animal respiró tranquilo y profundo.

No siempre se obtuvo el efecto deseado sobre todo cuando existía trismo y la mandíbula ya no se movía. No se observaron efectos secundarios aun cuando se utilizaba por varios días (Combelen M.R.), tampoco daños anatomopatológicos en órganos.

Lohrer y radvila (1965), aplicación a 4 caballos con tétanos 5 Ml de Combelen y repetidas dosis altas de suero al día y tuvieron éxito, sin embargo no lo confieren al tratamineto con el combelen sino a las dosis altas de suero.

Dos caballos y un bovino fueron tratados exitosamente en dosis de 10-30 Ml de Combelen en forma intramuscular (Ehmke y Seidler 1967).

Muyllé et al (1974) aplicaron 1 Ml. de Combelen por cada 100 Kgs de peso corporal con intervalos de 6 horas, y lograron mantener una tranquilidad duradera, en la mayoría de los casos demostraron que la aplicación deberá hacerse cada 6 horas y no cada 12 horas como lo recomiendan los autores, aunque si observaron que los espasmos no fueron inhibidos totalmente.

Además utilizaron el Combelen combinado con Hidrato de Cloral, barbitúricos y relajantes musculares periféricos, aunque los resultados no fueron satisfactorios.

Oepfert y Christ (1975) utilizaron el Metomidat (Hypnodil M.R.) en cuatro caballos con tétanos.

El Hypnodil es un derivado del imidazol y farmacológicamente un

medio que provoca tranquilización, se utiliza básicamente como hipnótico sobre todo en cerdos y aves y esto conduce a una buena relajación muscular sin analgésico (Hapke 1980).

Oeppert y Christ (1975), utilizaron el Metomidat a dosis de 750' Mgs. en forma intravenosa lenta, pero este provocó una excitación, aumento del pulso y frecuencia respiratoria, al final se logró que el caballo tratado se echara. Cuando se reduce la dosis de Hypnodil a 250 Mgs. aún' se produce una excitación pero ésta, es menor cuando es aplicada la dosis anterior.

En 3 casos se aplicó el Hypnodil cuando se presentaron los primeros síntomas pero fue aplicado por vía intramuscular a dosis de 500-2000 Mgs. y de 500-8000 Mgs para dosificar se siguió el criterio de ver la intensidad de los espasmos y no sobre peso corporal y edad. El efecto se presentó después de diez minutos, sin embargo la duración del efecto fue diferente entre pacientes, en casos graves fue necesario repetir la inyección después de 2-4 horas después de la primera aplicación.

No fueron observados efectos secundarios con la utilización del HYpnodil y solamente se presentó una inflamación local en el área de aplicación.

11.2.1.2. Relajantes Musculares.

Ya que los sedantes y narcóticos no son suficientemente efectivos para calmar los espasmos, aunque se aumenten las dosis para lograr una efectiva relajación muscular, se ofrece la terapia con relajantes musculares en el caballo para el tratamiento de tétanos.

De acuerdo a su diferente punto de ataque farmacológico se pueden dividir en dos tipos: los de efecto Periférico y los de efecto Central.

11.2.1.2.1. Relajantes musculares con ataque periférico: Este tipo de relajantes musculares de ataque periférico bloquean la transmisión del estímulo de la placa final neuromuscular mediante la hiperpolariza--

ción (grupo Curare) o mediante la despolarización (grupo Dekametonio) de la placa final (Westhues y Fritsch 1961).

El bloqueo neuromuscular se desarrolla en forma secuencial primero la cara, mandíbulas, musculatura de la cola, parálisis de las extremidades y de los músculos del cuello, finalmente la musculatura de la garganta, cabeza y músculos intercostales y diafragma (Hall 1960).

11.2.1.2.1.1. Grupo Curare. Los mediamentos procedentes del grupo Curare, inhiben la despolarización de la placa motora a través de una inhibición competitiva, para lo cual ocupa los receptores adrenérgicos, de tal forma que la sustancia acetilcolina no es efectiva y la estimulación de los nervios motores ya no se propaga.

a este grupo pertenecen la D-6ubocurarina, Dimetiltubocurarina y Galamina (Westhues y Fritsch 1961).

La D-tubocurarina a dosis terapéuticas tiene efectos paralelos sobre la musculatura y la respiración y no tiene influencia sobre los demás órganos.

En caso de que ocurra una sobredosis se presenta la muerte en pleno estado de conciencia por asfixia (Westhues y Fritsch 1961).

Las posibilidades terapéuticas de la D0tubocurarina en el caballo son muy reducidas como lo demuestra en sus experimentos Booth y Rankin (1963), se aplicó en 18 caballos una dosis necesarias para una relajación muscular total y en 8 de ellos provocó parálisis de los músculos intercostales y parálisis parcial del diafragma. Los reflejos espinales no se bloquearon totalmente, no se encontró influencia sobre el pulso y la presión sanguínea.

El efecto de la dimetil tubocurarina es más fuerte que la D-tubocurarina, Westhues y Fritsch (1961).

Bajo el efecto de la Galamina hay una ligera taquicardia y aumen

to de la presión sanguínea, con esta no hay salivación como la hay en la D-tubocurarina (Westhues y Fritsch 1961; Top y Wehrle 1976).

11.2.1.2.1.2. Grupo Dekametonio. Los mediamentos de este grupo, efectúan una despolarización de la placa motora final al igual que la acetilcolina, dicha despolarización se manifiesta como sacudidas musculares fibrilares. La velocidad de su eliminación determina la duración de la despolarización y con ello la parálisis de la musculatura esquelética. La susceptibilidad varía de acuerdo al tipo de animal, sobre la succinil-colina y es debido a una concentración diferente de la colinesterasa en plasma, la cual hidroliza la succinil-colina y con ello la hace inefectiva. En el caballo y el perro es el mismo efecto que hace la D-tubocurarina, en el bovino su efecto equivale a la décima parte, mientras que en el hombre la succinil-colina equivale a la tercera parte que lleva a cabo la D-tubocurarina. Así también varía su duración, ya que en el perro y bovino se produce a los 15-20 minutos y en el hombre y en el caballo solo dura 5 minutos, todo esto para tener parálisis del músculo (Westhues y Fritsch 1961).

La dosis que conduce al caballo a echarse según Hansson (1956) es de 0.18 Mgs/Kg peso y para animales de pura sangre y tipo percheron es de 0.13 Mgs/Kg peso corporal.

Sporri (1962) así como Strub, utilizaron dosis de 0.17 Mgs/Kg peso corporal.

cuando se aplica rápidamente, las sacudidas son más marcadas y duran 30 segundos (Stowe 1955).

Se presentan trastornos del corazón y de la función respiratoria cuando se utilizan dosis bajas y destacan las que presiden una sedación con barbitúricos o derivados de la Fenotiazina (Tavernor 1960; Sporri 1962). También se presentan estos síntomas en animales narcotizados (Sporri 1962).

En dosis terapéuticas después de la inyección se puede presentar

paro respiratorio de 30 segundos y hasta de 2-4 minutos (Stowe 1955; Tavernor 1960; Sporri 1962; Strub 1963), luego de inspiraciones superficiales en espacios irregulares se presenta la respiración en forma espontánea y luego se regulariza, después de una fase corta de hipnea compensatoria (Stowe 1955; Strub 1963), se puede presentar la respiración de Cheyne-Stokes por largo tiempo (Sporri 1962).

11.2.1.2.1.3. Terapia del tétanos en relajantes musculares de efecto periférico. En casos difíciles de tétanos donde existen violentos y generalizados espasmos del diafragma y de los músculos intercostales que ponen en peligro la vida y que a través de una sedación masiva no han podido ser controlados estos, es en el hombre necesario los relajantes musculares de efecto periférico, además de una respiración mecánica auxiliar. Cuando se realiza una curarización parcial y respiración mecánica sostenida para restringir el espasmo, pueden provocar una paralización respiratoria que puede ser riesgos para el paciente (Stirnermann y Roth 1960; Geikler et al 1962).

La curarización de un paciente con tétanos es hoy en día la mejor forma de tratamiento, el cual llega a conducir a un bajo porcentaje de letalidad en el hombre, aunque esta debe ser utilizada por personal y equipo especializado. El éxito terapéutico depende en gran medida del cuidado intensivo, asesoramiento y vigilancia extrema, pues el paciente curarizado puede tener serias complicaciones debido al esfuerzo físico y al mismo método utilizado (Stirnermann y Roth 1960; Natchwey et al 1964; Trujillo et al 1980).

Ya que la curarización para el tratamiento del caballo aun no es considerada no se puede informar nada al respecto en este tema.

(Stirnermann y Roth 1960; Geikler et al 1962, Natchwey et al 1964; Adams et al 1979; Edmonson y Frowers 1979; Trujillo et al 1980).

A pesar del riesgo que puede representar la utilización del Curare en caballos como relajante muscular de efecto periférico, fueron llevados a cabo experimentos al respecto, ya que Boot y Pierson (1956)

con éxito según (Smith 1953; Adriani y Kerr 1955, Andersen y Navaratne 1958; Jolly et al 1975).

La Mefenesina puede ser aplicada por vía intravenosa, intramuscular y vía oral y provoca relajación muscular, sin que se inhíba la respiración en forma considerable.

Andersen y Navaratne (1958) demostraron que aplicando Mefenesina tuvieron una mejoría mayor que con los anteriores métodos, sin embargo, encontraron que esta acarrea efectos secundarios como trombosis, flebitis, hemolisis, así como una anestesia local por vía oral que puede provocar una depresión del reflejo de la faringe, vómito y gastritis, este tipo de sintomatología también ha sido reportado por otros autores. Además su efecto es muy corto lo que implica sea repetido por varias veces (Abymar y Abymar 1949; Berger Bradley 1946).

Abymar y Abymar (1949) trataron 20 caballos con un preparado de Mefenesina en solución al 5% el cual se aplicaron 100-150 ml. en casos moderados, en casos muy agudos aplicaron en forma intravenosa o intramuscular hasta 200 ml. En caso de que no hubiera mejoría a los 20-30 minutos, la dosis era repetida hasta en 3 ocasiones, en la mayoría de los casos el trismo desapareció, lo cual permitió el consumo de agua y alimento. En tres caballos no se observó disminución de la sensibilidad de los reflejos y relajación de la musculatura de las extremidades, su duración en casos muy agudos fue de 3-4 horas, mientras que en otros caballos solo se aplicaron 1-2 veces por día y el tratamiento duro 2-3 días, no se observaron efectos secundarios, cuatro caballos fueron curados, los demás fallecieron por tétanos y otras complicaciones secundarias.

Gruner (1956) utilizó la Mefenesina en 2 caballos luego de una aplicación vía intravenosa (200 ml) de Relaxan y noto la desaparición del prolapso del tercer párpado y el trismo, este efecto se mantuvo por 5 horas, dos de estos caballos cayeron y fueron sacrificados, el efecto corto de la Mefenesina y sus efectos secundarios hacen que en medicina humana sean utilizados otros glicerinetes y que puedan probarse efectividad y desventajas que ofrece la mefenesina.

Crandall y Whitcher (1960) recomiendan el Metocarbamol (Guayacol gliceríneter carbonato) en base a su efecto relajante muscular de largo efecto, y además de no tener efectos secundarios, para potenciar su efecto sedante y relajante deberá utilizarse la clorpromazina.

Jolly et al (1975) considera el Metocarbamol como el mejor relajante muscular en casos difíciles de tétanos y se utiliza vía IV en combinación con Meprobamato y Clorpromazina.

Top y Wehrle (1976) encontraron que en pacientes tratados con Metocarbamol solo el 10% presentó vómito, fiebre, anorexia y erupción cutánea.

Mansmann et al (1982) consideran el Metocarbamol como efectivo y seguro en casos ligeros de tétanos del caballo en combinación con sedantes, las dosis que recomendaron es de 10-20 Mgs/Kg. peso corporal, la cual se aplica cada 8 horas.

Jaksch (1956) trató caballos con Metocarbamol, de los cuales fueron salvados 6, entre estos estaba un caso agudo con trismo y pronóstico desfavorable, este caballo recibió 12 grs. de Metocarbamol vía IV, 2 veces al día, en combinación de 5-30 grs. de (Myocaina R), el efecto de este relajante muscular resultó positivo, aunque hubo una variación de la frecuencia respiratoria que fue de 72-12 por minuto, el efecto se mantuvo por 2.5 horas hasta 4 horas, este efecto logró que el caballo pudiera tomar agua y alimentos, la función respiratoria se normalizó después de 11 días y el trismo duró hasta 3 semanas, después de este tiempo se logró una mejoría notable.

Smith (1959) trató un caballo con tétanos, se le aplicó 2 veces al día Clorpromazina y Penicilina en dosis terapéuticas, el cuarto día que ya presentaba rigidez muscular se aplicó cada 12 horas 5 grs. de Metocarbamol en solución glucosada al 5% vía IV, después de una ligera relajación pudo el animal tomar agua y al sexto día mejoró notablemente, de tal forma que se aplicó después una sola vez al día el tratamiento para mantener al animal relajado.

Ginzel et al (1949) encontraron en el guayacol gliceriner (guafenesina) como un medio efectivo de relajación muscular.

El guayacol gliceriner (GGA) tiene como el MY 301, Myocaina o' Miolaxina un amplio campo de acción en medicina veterinaria como coadyuvante en la narcosis y ser utilizado con soluciones glucosadas al 5% y ' nunca al 10% o más, ya que conduce a una hemolisis en los animales.

Según Fritsch (1956) la utilización de la GGA es rechazada porque la relajación muscular que se presenta no es en forma total, no confiable como los relajantes musculares del efecto periférico.

En dosis terapéuticas la GGA actúa relajando la musculatura esquelética y de la nuca del animal, además de los de la garganta y fauces la acción se manifiesta sobre el tallo cerebral como una somnolencia. La analgesia no se presenta de tal forma que puede responder a estímulos, ' cuando se triplica la dosis puede presentar una parálisis cerebral de la respiración y del sistema circulatorio. Para llegar a que un animal caiga a causa de los medicamentos, se necesitan dosis de 5 grs./50 Kgs. peso corporal, la relajación se presenta durante 10-15 minutos y se puede ' alargar el efecto manteniendo vía IV; la respiración puede ser acelerada al principio y después se normaliza, igualmente se presenta una reduc---ción de la presión sanguínea por medio de un efecto vasodilatador perifé---rico provocado por la GGA, después aumenta la frecuencia ligeramente.

Fritsch (1965) dice que generalmente los efectos secundarios no ' son peligrosos y además son de corta duración, pero si se mantiene al ' animal con este tratamiento por varias horas o días pueden conducir a ' una insuficiencia cardíaca, renal, con formación de edema que conduce a ' la muerte irremediamente.

Gratzl (1955) trató 14 caballos con tres diferentes relajantes ' musculares del grupo de los gliceriner.

Utilizó Mefenesina (Relaxan) con una solución al 5% (100-200 ' ml.), también Metocarbamol y GGA (Myocaina R) en solución al 10%, agregando una solución de dextrosa al 20%.

Los efectos fueron los mismos en el caso de la Mefenesina y GGA (persistió el trismo, se redujeron los reflejos y su sensibilidad, también la rigidez muscular); sin embargo, los animales pudieron tomar agua y alimento en forma espontánea. En algunos caballos se presentó en torpecimiento sensorial por lo que fueron colocados en una hamaca para que no cayeran al suelo.

Fue notable la profundización de las inspiraciones, como desventaja fue que solo permanecieron por 4 horas máximo. El efecto del Metocarbamol fue mayor que el otro tratamiento, sin embargo el efecto relajante es más corto, del total de 18 animales tratados con relajantes musculares y penicilina, sobrevivieron 8, de tal forma que hay un mayor porcentaje de curación que con respecto a otros tratamientos (Antitoxina vía S.C., con solución fenol al 2%, Hidrato de cloral vía sonda).

Fritsch (1965) utilizó My 301 en 10 caballos enfermos con tétanos y en 6 midió el efecto producido por el relajante muscular.

Los caballos del primer grupo recibieron dosis diarias de 50 mgs. de Megafen con espacios de una hora, se utilizó también My 301 has ta tener una buena relajación, cuando se presentaban espasmos e inquietud se aplicó luminal. Se utilizó antibiótico para evitar neumonías, es te deberá ser combinado cada 3-4 días, como apoyo a la función cardíaca fueron utilizados Strofantina o Digital.

Las soluciones utilizadas en los animales del segundo grupo con sistieron en una mezcla de My 301 con soluciones glucosadas al 5%, solu ción salina fisiológica, Strofantina y Megafen, además se utilizaron an tibióticos, suero, soluciones electrolíticas y aminoácidos; dos caba llos de este grupo fueron mantenidos de pie a través de una buena relaja ción, la solución fue regulada de tal forma que los caballos durmieron y no manifestaron ningún reflejo, todos los caballos permanecieron de pie men os uno, que presentó constantes espasmos.

Cuando se aplicó MY 301 por medio de venoclisis durante todo día, la dosis fue de 400-500 mgs. y se presentó una relajación muscular que duró largo tiempo, pero no se pudo evitar el trismo, las dosis indi

viduales fueron de 80-100 grs. y solo hasta que se aplicó dosis extremas al día de 777-840 grs. se pudo corregir el trismo y relajación muscular total.

De los animales que fueron tratados con aplicaciones continuas sobrevivieron 6, de estos, 3 animales fueron casos sumamente difíciles. Todos los animales que fueron tratados vía venoclisis murieron de paro cardíaco, en la disección de estos animales se encontró degeneración del músculo cardíaco, edema pulmonar, enfisema.

11.2.1.2.2.2. Tranquilizantes. Los tranquilizantes actúan deprimiendo el S.N.C. en los niveles límbico y subcortical del cerebro, a dosis bajas, actúa atenuando y estabilizando el efecto sobre el psique y conduce a supresión del miedo, stress, así como a su síntoma psicossomático que lo acompaña (desconecte-psicoreactivo), no existe un efecto sobre el S.N. vegetativo y también son reprimidos la hipersensibilidad y agresividad. Solo cuando se utilizan dosis altas hay predisposición para dormir, pero nunca se presenta una narcosis.

(forth et al 1977; Kryzhanovsky y Lullmann 1978). El efecto que se presenta con dosis altas producen relajación muscular central y sobre todo tiene un efecto anticonvulsivo como la Benzodiazepina, lo que en contraposición al Meprobamato el cual tiene un efecto a nivel espinal y supraespinal, su ataque es sobre el tallo cerebral, mientras que las interneuronas de la médula espinal solo son afectadas con dosis altas (Ngai et al 1966; Tsenj y Wang 1971).

El Meprobamato logra un mejor efecto relajante que la Mefenesina (Crandall y Witcher 1960), en relación a la Mefenesina el efecto relajante y anticonvulsivo es mucho menor que la Benzodiazepina y también debido a sus efectos secundarios (trombosis, hemolisis, reacciones alérgicas) es apenas utilizado hoy en día en el hombre (Kuschinsky y Lullmann 1978).

Otra desventaja que posee el Meprobamato, es que no es soluble y tiene que ser dosificado vía oral de tal forma que su efecto se presenta

hasta después de una hora (Scheidy y Mc Nally 1958).

En forma individual fue utilizado el Meprobamato en el tétanos' del hombre (Perlstein 1959; Jolly et al 1975) en el caballo aún no se ' conoce su utilización.

En diferentes estudios experimentales de laboratorio realizados en perros y gatos, Rondallet et al (1961) evaluaron las propiedades farmacológicas y toxicológicas del Diazepam y determinaron que es superior en comparación a otros relajantes musculares, este es usado en dosis terapéuticas vía IV, IM, vía oral, si es usado durante varios días y durante semanas no se encuentran efectos secundarios tóxicos, ni encontraron cambios en los órganos en forma macroscópica y microscópica.

Sobre las cualidades sedantes y relajantes del Diazepam en distintos tipos de animales ha sido tolerado sin efectos secundarios. Caballos (Owman 1963; Marolt 1964; 1966; Drumew et al 1972); ruminantes (Marolt 1966; Drumew et al 1973); cerdos (Drumew et al 1972); aves (Drumew et al 1972).

El efecto del Diazepam se presenta de 5-10 minutos después de ' aplicarlo por vía IV y de 2-3 horas vía IM (Osman 1963).

Osman (1963) recomienda para sedar a los caballos una dosis 2-3 mgs/kg peso corporal en forma I.M. de 0.1-0.15 Mgs/Kg. peso corporal ' por vía IV para caballos pura sangre. La sensibilidad individual de los caballos es diferente de tal forma que después de una inyección IV con' 0.08 mgs/kg. pero caen al suelo, mientras que otros que se aplica 0.36' grs./kg. en forma IV la pueden tolerar. Vía oral según Marolt (1966) de 1-2 mgs/Kg. de peso son necesarios para lograr efectos sedantes.

El efecto relajante muscular se mantiene en dosis proporcionadas por vía I.V. por espacio de 30-60 minutos (Osman 1963). En forma ' oral el efecto es de 2-3 horas (Marolt 1966), por vía intramuscular el' efecto se mantiene por 2-6 horas, a dosis altas y vigilando siempre la' individualidad se puede mantener por espacio de 8 horas (Osman 1963).

A los 15-30 minutos después de aplicación intramuscular se presentan los primeros síntomas del efecto sedante. Los caballos se vuelven tranquilos y adormilados, pero si hay ruidos externos pueden permanecer despiertos, manipulaciones en el caballo en este estado ya es posible, la relajación muscular se reconoce porque los músculos del hombro quedan relajados (Osman 1963).

Según Marolt (1966) después de una aplicación oral el efecto relajante es marcado, sin embargo no es suficiente, al principio puede presentar ataxia, luego de aplicaciones I.V. e I.M. esto desaparece, los animales que son tratados vía I.V. en algunas ocasiones chocan contra paredes y su caminar es inseguro (Osman 1963; Drumew et al 1972). Cuando se combina con barbitúricos existe un reforzamiento en la relajación muscular y los animales están más tranquilos.

No existe nada digno de mencionarse en cuanto a la alteración de la frecuencia respiratoria y pulso y tampoco sobre la ingestión de alimentos debido al uso del Diazepam (Osman 1963; Drumew 1972).

Osman (1963) observó en un caballo que después de una aplicación I.V. a dosis altas, se presentó una taquicardia que duró poco tiempo, también se produjo una pequeña baja de la presión sanguínea y un aumento de la frecuencia respiratoria con respiración superficial por espacio de tres minutos, sin embargo, no se presentó parálisis respiratoria. Frecuentemente se presentó tialismo después de una inyección I.V. y rara vez con aplicaciones I.M., este efecto duró de 1-2 horas.

En un caballo después de aplicación I.M. se presentó una ligera inflamación en la zona de aplicación y que desapareció después de 47 horas.

El autor sigue reportando que de 4 caballos tratados con dosis terapéuticas de Diazepam vía I.V. y con dosis repetidas, 3 caballos presentaron a la necropsia ligeras hemorragias subendocardial.

A pesar de su efectividad y que al animal lo tolera perfectamen-

te a dosis terapéuticas, las posibilidades de utilización por mucho tiempo no son posibles ya que apenas comienza a utilizarse en el caballo, en el hombre ha sido probado exitosamente haciéndolo el tratamiento de elección. Esto es debido seguramente al factor económico (Beroza 1980; Ansari y Matros 1982; Mansamann et al 1982).

Herrero (1967) presenta una lista de efectos farmacológicos y medio ideal y se presentan medicamentos que han sido utilizados con éxito en el tétanos y aquí es donde se comparan distintos sedantes y relajantes musculares.

CUADRO No.

FARMACODINAMIA DE LOS SEDANTES Y RELAJANTES MUSCULARES DE ACCION CENTRAL

EN LA TERAPIA DEL TETANOS

(HERRERO 1967)

	MEFENESINA	MEPROBAMATO	FENOTIAZINA	BARBITURICOS	DIAZEPAM	MEDICAMENTO IDEAL
BLOQUEO DE REFLEJOS POLISINAPTICOS	+	+	+	+	+	+
BLOQUEO DE LOS REFLEJOS MONOSINAPTICOS	(+)	-	(+)	(+)	(+)	(+) HASTA +
REDUCCION DE LA ACTIVIDAD ESPINAL MEDIANTE:						
a) Punto ataque en C. vertebral.	+	(+)	-	(+)	(+)	+
b) Punto ataque supra espinal	(+)	+	+	+	+	+
INHIBE ACCION DE MANTENERSE DESPIERTO	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)
ACCION SOBRE EL ENCEFALO	(+)	(+)	(+)	+	(+)	- HASTA (+)
ACCION SOBRE TETANOS EXPERIMENTAL	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+

Como se puede apreciar en este cuadro de estas llenan las necesidades teóricas los relajantes musculares central y en especial el Diazepan y el autor aclara que las experiencias clínicas no están en concordancia frecuentemente con los resultados teóricos, sobre todo en base a que el tétanos en muchos de los casos, dosis extremas se llegan a aplicar para controlar los espasmos musculares, de tal forma que los efectos secundarios tóxicos son a dosis altas y no en dosis terapéuticas.

En base a un resumen de informes clínicos acerca del tratamiento de 300 equinos con Diazepan o Diezepan en combinación con otros relajantes musculares, llega Herreo (1967) a la conclusión de que el Diazepan se puede utilizar tanto en casos leves y graves de tétanos con bastante éxito, sin contar con efectos secundarios. Sobredosis con Diazepan casi no se presentan si es indicado correctamente, ya que es el tratamiento a elección en casos difíciles y sobre todo en comparación con otros barbitúricos o relajantes musculares y además cuando la curarización del paciente no es la adecuada o cuando no existe el apoyo de respiración mecánica.

El Diazepan en combinación con la Fenotiazina (Rey y Diop Mar 1967; Jolly et al 1975; Sanders et al 1977; Singhi y Singhi 1979; Gupta et al 1980); con barbitúricos (Herrero 1967; Rey y Diop Mar 1967; Córdova 1969; Vakil 1981) o también con relajantes musculares como el Metocarbamol (Córdova 1969; Anah 1974; Patel 1981) el tratamiento es utilizado y reforzado.

Rey y Diop Mar (1967) aplicaron Diazepan en casos ligeros de tétanos por vía I.M. y vía oral, en casos difíciles vía I.V., además utilizaron en Pentobarbital y la Azepromazina. El efecto por vía I.V. se presentó de inmediato, mientras más frecuentes y difíciles eran los espasmos, el medicamento tardó más en hacer efecto, cuando los espasmos eran más espaciados y lentos más rápido hizo efecto (15 minutos), en algunos casos se presentó taquifilaxia. Independientemente de las dosis utilizadas se presentó somnolencia en algunos casos, con dosis altas hubo estados comatosos, que a opinión de varios autores se debió a los barbitúricos y no al Diazepan.

En algunos casos de tétanos grave el Diazepan demostró que una mejora del estado del paciente en comparación con otras formas de tratamiento.

Córdova (1969) demostró que con Diazepan si existió mejora en los pacientes tratados y con tratamientos a base de paraldelido, Metocarbamol, y Fenobarbital no existió tal mejora. Con Diazepan no se observaron allas respiratorias y cardiovasculares.

Anah (1974) curó 11 casos de tétanos de los cuales 7 tenían síntomas avanzados y en los que utilizó Diazepan cada 8 horas y además Metocarbamol con solución salina fisiológica y solución glucosada vía I.V. y se repitió cada vez que se presentaban los espasmos fuertes en forma intramuscular, las complicaciones respiratorias no se observaron, el autor supone que esto se debe a que como el animal se encuentra sedado existe una buena ventilación pulmonar.

Informaciones sobre el éxito en el tratamiento del "Tétanos Neonatorum" (Gedioglu et al 1973) con una sola aplicación del Diazepan hubo el éxito esperado. Singhi y Singhi (1979) utilizaron Diazepan y Clorpromazina en forma alternada cada 2-4 horas y lograron el éxito esperado con este tratamiento.

11.2.2. TERAPIA DE APOYO.

Estas medidas van a servir para lograr éxito en el tratamiento del tétanos por lo que debe procurarse un ambiente favorable y una vigilancia correcta.

Básicamente deberán abandonarse las manipulaciones del animal que se consideren innecesarias y que puedan provocar nuevos espasmos musculares. Si el animal se lleva a un cuarto oscuro y tranquilo y pueden ser evitados estímulos acústicos y ópticos éste permanecerá más tranquilo (Owen et al 1975).

El cuarto deberá ser lo suficientemente grande para evitar que

el animal se golpee o hiera durante los espasmos y cuando caiga postrado (Blood et al 1979).

El paciente deberá ser mantenido para que coma por sí mismo, en el caso de que exista un trismo, el alimento deberá ser en forma líquida. Cuando el animal mantiene la cabeza abajo puede tener dificultad para tragar (Gruner 1956) por lo que deberá mantenerse la cabeza alta y a este nivel dar el alimento líquido, en el caso de que el caballo no pueda tragar nada, existe la posibilidad de una alimentación a través de sonda naso-esofágica, ya que la introducción de la sonda de por sí es molesta y puede provocarse alguna lesión, el animal tendrá que estar bien sedado para la introducción de la misma.

Esta opción deberá ser utilizada hasta que el paciente pueda tragar o tomar agua por sí mismo. Aunque esta solución pueda causar otra complicación como puede ser una necrosis por presión en el área del esófago.

Muyllé et al (1974) no recomiendan la sonda naso-esofágica porque la introducción provoca excitación en el animal y además podrá introducir una neumonía por aspiración, recomiendan por el contrario un cateter venoso que se coloca en el aparato de venoclipis y así se pueden administrar electrolitos (K, Ca, Cl, Na) y una solución salina con goteo de 11 gotas por hora que será mantenida hasta que el animal trague y beba por sí mismo.

La utilización de una cánula estable la recomienda Sattler (1960), Dietz y Weisner (1982). También Mansmann et al (1982) y esta servirá para no molestar al paciente y se mantenga vena para inyecciones posteriores, sobre todo cuando los espasmos son fuertes se pueden aplicar por esa vía relajantes musculares.

Es importante vigilar la ingestión de comida y agua, medición de orina y excremento, temperatura, respiración, líquidos y electrolitos, niveles sanguíneos en que se encuentra, gasometría para verificar el equilibrio ácido-base y con esto tomar las medidas pertinentes del caso (Elegbeleye 1978; Dietz y Wiesner 1982; Mansmann et al 1982).

12. DISCUSION.

Los conocimientos en la patogenesis del tétanos se han ampliado considerablemente mediante la investigación en el campo de la bioquímica y neurofisiología, así como la utilización de las técnicas más modernas.

Sin embargo, existen hoy en día muchas preguntas no aclaradas, por ejemplo el desarrollo de una terapia específica, la cual hasta ahora ha modificado en muy poco el pronóstico del tétanos manifestado clínicamente.

El éxito se debe más a las medidas profilácticas que a las indicaciones en el campo de la terapéutica.

En el sitio de entrada el *Clostridium tetani*, produce la toxina tetanoespasmina, la cual es responsable principal de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la cual es tomada por las terminaciones nerviosas motoras en el músculo de una manera aun desconocida (Price et al 1975), y se mueve en forma intraaxonal en dirección centrípeta para su transporte (Kryzhanovsky 1967; Wellhoner et al 1973b; Seib et al 1973; Habermann y Wellhoner 1974; Price et al 1975; Erdman et al 1975; Wernig et al 1977).

Posteriormente la toxina viaja vía periférica a las astas ventrales de los segmentos vertebrales (Habermann 1970; Wellhoner et al 1973a; Habermann et al 1973; Schwab y Thoenen 1976; Price et al 1977) y luego asciende al núcleo motor del encéfalo (Habermann y Dimpfel 1973).

Los síntomas clínicos del tétanos se presentan después de un tiempo de incubación de cuando menos dos días (Altemeir 1946; Díaz Rivera et al 1948; Weiser y Bunte 1965; Burrows et al 1968; Wilson y Miles 1975; Beroza 1980). Los síntomas pueden ser al principio de naturaleza no específica y se manifiestan al principio como dificultad para pensar el alimento, caminar inseguro, de lado y tambaleante, al mismo tiempo se

observa el masno de la colar arqueado, trismo, prolapso del tercer párpado. En base a la sensibilidad del animal pueden provocarse fuertes ataques de rigidez muscular mediante factores externos como son, ruidos, luz y tocar el animal. Conforme aumenta la intensidad de los espasmos musculares se presenta finalmente la muerte a causa de fallas circulatorias provocadas por el agotamiento total del animal o asfixia por parálisis de los músculos intercostales y diafragma.

El curso de la enfermedad es rápido pero variado, en algunos casos la muerte se puede presentar a los dos días, entre los 8-10 días se considera tiempo crítico, si se sobrevive los primeros 14 días después que comienza la enfermedad se puede dar un pronóstico favorable (Gruner 1956; Sattler 1960; Blood et al 1979).

Cuando sea detectada una herida debe curarse inmediatamente y si es posible restaurarla quirúrgicamente y proveer el sitio de condiciones aeróbicas. La efectividad de una terapia con antibióticos es discutible pues aun no está claro si aplicandolo sistemáticamente puede alcanzar protección en el sitio de la infección. La penicilina ha sido el medicamento de elección más efectiva para casos de tétanos experimental, siempre y cuando esta no sea aplicada después de 6 horas de que se causó la herida (Smith 1964; Smith y Mc Iver 1975).

A partir de experimentos realizados se obtiene que después de dos días del inicio de la enfermedad, esta puede ser tratada en buena medida con la aplicación de suero (Webster y Laurence 1963; Leonardi et al 1972).

En relación a las dosis de suero que deberán ser aplicadas se ha demostrado en experimentos realizados en humanos con aumento de la dosis media, la tasa de personas recuperadas no mejora (Stirnemann 1966; Patel y Metha; Laurence 1975). Por el contrario, el aumento de la dosis media puede aumentar la tasa de letalidad (Patel et al 1963).

13. CONCLUSIONES.

La enfermedad del tétanos es por regla general consecuencia de una herida infectada, en el caso del caballo hablamos sobre todo de heridas en las extremidades, como los cascos, los cuales son la puerta de entrada del agente causal (*Clostridium tetani*), así como la formación de sus esporas.

Sin embargo, se demuestra que en el 50% de los animales enfermos fue la herida la causa del tétanos (Muylle et al 1974; Leuthold 1961).

La sintomatología típica del tétanos es consecuencia de la acción de la toxina sobre las estructuras pre-sinápticas centrales y periféricas, la cual bloquea la liberación de sustancias transmisoras (Curtis y De Groat 1968; Kaeser y Saner 1970; Curtis et al 1973; Kryzhanovsky 1975a; Bigalke et al 1978; 1981; Takano et al 1981; Collingridge y Davies 1982; Kanda y takano 1983).

Aún no ha sido aclarado el mecanismo de acción de la toxina a nivel molecular y celular.

Una protección segura contra la enfermedad es sin duda mediante la inmunización activa sistemática, la cual cuenta con una primera vacunación a los tres meses de edad y una segunda revacunación de 4-8 semanas después (Eckman 1960; Leuthold 1961; Radvila y Lobrer 1965; Rouse 1971; Schutzler 1983; Zeller 1974; Jansen y Knoetze 1979; Liefman 1981); así como su repetición un año más tarde, siguiendo con revacunaciones posteriores cada 2-5 años (Scarnell 1974; zeller 1974; Wintzer et al 1975; Jansen y Knoetze 1979; Liefman 1981; Mayr et al 1984).

A los potrillos les es transmitida la protección de anticuerpos pasivos en forma óptima cuando las yeguas reciben la vacuna entre 4-8 semanas antes del parto y ésta les protege con los calostros.

Para animales heridos que no han sido vacunados, las mejores posibilidades de protección son aquellos donde se les aplica en forma simultánea 1 ml. de toxoide y 15,000 U.I. de suero y con una repetición del toxoide a las 4 semanas (Beroza 1980; Liefman 1980; May et al 1984).

El tétanos local como el que se presenta con otras especies animales y en especial animales de laboratorio, aparentemente no se presenta en los caballos.

El tratamiento del caballo con tétanos se limita a evitar los espasmos, para reducir el esfuerzo físico, psíquico y la parálisis de los músculos intercostales. Básicamente hay que evitar manipulaciones innecesarias del animal para evitar espasmos, si hay necesidad de que el animal sea transportado, deberá ser en un remolque a prueba de ruido y luz, en el caso de que el animal no pueda ingerir el alimento, este deberá ser en forma líquida.

Se recomienda para el tratamiento de los caballos con tétanos el suministro de 7-10 millones de penicilina por 3-4 días.

La efectividad de la antibioterapia como de la terapia con suero depende en gran medida del momento en que se inicia el tratamiento.

Para el caballo se recomienda una terapia al presentarse los primeros síntomas 50,000 U.I. (50 ml) de Antitoxina en forma suboccipital y durante 3-4 días en la misma dosis, ya sea intravenosa o vía intramuscular.

Si se aplican dosis de 10,000 U.I. de antitoxina por 3-4 días es suficiente para obtener una protección por tres semanas (Rodvila y Lohrer 1965).

El mayor problema en la terapia de tétanos lo representa la elección del medicamento para contrarrestar los espasmos musculares.

Una relajación total lograda por medio de relajantes musculares

periféricos y con respiración mecánica como en casos de tétanos en el humano, no puede lograrse en el caballo, en este caso tales medicamentos deben actuar solamente para provocar una sedación y relajación muscular sin limitar su capacidad de postura y estado conciente.

La utilización de los neurolépticos no ha tenido resultados favorables, en especial en casos difíciles en donde a pesar del aumento de las dosis no hay respuesta positiva (Lunduall 1958; Owen et al 1959; Sattler 1960; Laurence y Webster 1961; Muylle et al 1974).

Una "Curación parcial" mediante la utilización de relajantes musculares de acción periférica no es recomendable en virtud de los riesgos que lleva consigo.

En base a sus cualidades farmacobiológicas, los relajantes musculares de acción central son más apropiados para la terapia del tétanos.

El guayacol-glicerinerter no se utiliza, ya que su tiempo de acción es muy corto y una aplicación por venoclisis no es posible, pues la dosis media, es tan alta que la acumulación produce efectos secundarios y los animales mueren por paro cardiovascular (Fritsch 1965).

En numerosos experimentos (Osman 1963; Marolt 1964; Drumew et al 1972) y experiencias positivas en el tétanos humano (Herrero 1967; Rey y Disp Mar 1967; Cordova 1969; Gedioglu et al 1973; Anah 1974; Singhi y Singhi 1979), ha sido el Dizapan (Valium) el medicamento a elegir para tétanos humano y también para el caballo. Este puede ser aplicado en forma I.V., I.M. y vía oral. En base a su amplio campo de acción no es necesaria una sobredosificación, incluso se puede repetir en varias ocasiones las dosis o aumentarla y no hay efectos secundarios. El tiempo de acción de una inyección de una inyección IV es de 30-60 minutos y de dos a seis horas cuando es vía intramuscular.

(Osman 1963), en la literatura no se encuentran informes sobre experiencias con Diazepan en el tratamiento de tétanos del caballo.

14. BIBLIOGRAFIA.

- 1 ABEL, J.J., E.A. EVANS, B. HAMPIL u F.C. LEE (1935);
Researches on tetanus.
Mitt. II: The toxin of bacillus tetani is not transported to the central nervous system by any component of the peripheral nerve trunk.
Bull. John Hopkins Hosp. 56, 84 -114
zit. nach G.P. WEIGHT (1955).
- 2 ABMAYR, H., U. H. ABMAYR (1949);
Die behandlung des Starrkrampfes beim Pferd mit "Relaxan"
Tierarztl. Umsch. 1949, 347 - 350.
- 3 ADAMS, E.B., R.WRIGHT, E. BERMAN u D.R. LAURENCE (1959);
Treatment of tetanus with chlorpromazine and barbiturates.
Lancet. 1, 755 - 757.
- 4 ADAMS, J.M., J.D. KENNY u. A.J. RUDOLPH (1979);
Modern management of tetanus neonatorum.
Pediatrics. 64 (4), 472 - 477.
- 5 ADRIANI, J., u. M. KERR (1955);
Mephenesin and the combination of mephepesin and chlorpromazine in the management of tetanus.
South Med. J. 48, 858.
- 6 ALEKSEVICH, Y.I. (1978);
Efrect ot route of antitoxin administration on efficacy of '' treatment of experimental tetanus.
Bull. exp. Biol. Med. 86 (8), 212 - 213.
- 7 ALTEMEIER, W. (1946);
Penicillin in tetanus.
J. Am.Med. Assoc. 130, 67 - 72.

- 8 ALTEMEIER, W., u. R. HUMMEL (1966);
Treatment of tetanus.
Surgery. 60, 495 - 505.
- 9 ALVING, C.R., W.H. HABIG, K.A. URBAN u M.C. HARDEGREE (1979);
Cholesterol-dependent tetanolysin damage to liposomes.
Biochim. Biophys. Acta. 551, 224 - 228.
- 10 ANAH, C.O. (1974);
Tetanus: Conservative management made easier by combination of
muscle relaxants.
Am.J. of Trop. Med. Hyg. 23, 930 - 934.
- 11 ANDERSEN, E.W., u. R.A. NAVARATNE (1958);
Tetanus.
Acta Anaesth. Scand 2, 81 - 89.
- 12 ANSARI, M.M., u. L.E. MATROS (1982);
Tetanos.
Comp. on Contin. Education for the Prac. Vet. 4, 473 - 479.
- 13 ANSARI, M.M., u. L.E. MATROS (1983);
Tetanus immunoprophylaxis in the horse.
Equine Pract. 5 (8), 27 -32.
- 14 ARCHIPOW, K.S., u. A.J. RABATJUSCHKOW (1930);
Der tetanusantitoxingehalt des normales pferdeserums und seine
Einwirkung auf die immunisierung mit Starrkrampfantigen.
Zentralbl. Bakteriol. I Abt.Orig. 118, 425 - 429.
- 15 BALJER, G., H. STARFLINGER, K.H. SORG, J. SAILER u. A. MAYR
(1975);
Experimentelle Untersuchungen zur oralen Immunisierung mit tetanus
toxoid.
Zentralbl. Bakteriol. Hyg.I Abt. Orig. A 232, 488 - 489.

- 16 BANKA, N.H., B.J. VAKIL u. T.P. SHAH (1975);
Therapeutic evaluation of intrauterine hydrogen peroxide therapy
in tetanus following uterine sepsis.
Bombay Hosp. J. 17, 4
zit. nach B.J. VAKIL (1981).
- 17 BELFRAGE, D. (1947);
Tubocurarine in tetanus.
Lancet. 2, 889 - 890.
- 18 BERGER, F.J., u. W. BRADLEY (1946);
Pharmacological properties of alpha-beta-dihydroxy-gamma (2 me-
thylphenoxy) propane.
BR. J. Pharmacol. 1, 265 - 272.
- 19 BERHING Y KITASATO.
Dtsch Med. Wschr (16) 1113.
- 20 BEROZA, G.A. (1980);
Tetanus in the horse.
J. Am.Vet. Med. Assoc. 117 (11), 1152 - 1554.
- 21 BIANCHI, R. (1962);
On serum prophylaxis of tetanus.
Helv. med. Acta 29 (1), 38 - 73.
- 22 BIGALKE, H., W. DIMPFEL u. E. HABERMANN (1978):
Suppression of 3H-acetylcholine release from primary nerve cell
cultures by tetanus and botulinum A toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 303, 133 - 138.
- 23 BIGALKE, H., I. HELLER, B. BIZZINI u. E. HABERMANN (1981);
Tetanus toxin and botulinum A toxin inhibit release and uptake
of various transmitters, as studied with particulate prepara-
tions from the rat brain and spinal cord.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 316, 244 - 251.

- 24 BISPING, W. (1979);
Kompendium der veterinärmedizinischen mikrobiologie.
Teil II: Spezielle bakteriologie und Mikologie.
Verlag Schaper, Hannover, S. 130.
- 25 BIZZINI, B. (1979);
Tetanus toxin.
Microbiol. Rev. 43, 224 - 240.
- 26 BIZZINI, B. (1981 a);
The chemistry of tetanus toxin.
in R. VERONESI (Hrsg): Tetanus - important new concepts.
Excerpta Medica Amsterdam-Oxford-Princeton, Chapter 2, s. 8-27.
- 27 BIZZINI, B. (1981b);
Structure-function relationship of tetanus toxin.
6th int. Conf. on tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 1 - 5.
- 28 BIZZINI, B. (1981c);
Study of the capacity of monospecific antitetanus F (ab') frag-
ment to unbind tetanus toxin bound to isolated synaptic membra-
nes.
6th. int.Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 287 - 295.
- 29 BIZZINI, B., J. BLASS, A. TURPIN u. M. RAYNAUD (1970);
Chemical chracterization of tetanus toxin and toxoid;
amino acid composition, number of SH and S-S groups and N-termi
nal amino acid.
Eur. J. Biochem. 17, 100 - 105.
- 30 BIZZINI, B., A. TURPIN u. M. RAUNAUD (1973);
On the structure of tetanus toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 271 - 288.

- 31 BLOBEL, H., u. -SCHLIESSER (Hrsg.) (1979);
Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren.
Bd. 1, Bearbeitung: O. ACKEMANN
Verlag Fischer, Stuttgart, New York, S. 197 - 202.
- 32 BLOBEL, H., u. - SCHLIESSER (Hrsg.) (1981);
Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren.
Bd. 2, Bearbeitung: J.F. BELL
Verlag Fischer, Stuttgart, New York, S. 667 - 689.
- 33 LOOD, D.C., J.A. HENDERSON u. O.M. RADOSTITIS (1979);
Veterinary Medicina. 5th Ed.
Bailliere Tindall, London, s. 438 - 441.
- 34 BLUMENTHAL, R., u. W.H. HABIG (1984);
Mechanism of tetanolysin - induced membrane damage: studies ''
with black lipid membranes.
J. Bacteriol. 157, 321 - 323.
- 35 BOOTH, N.H., u. A.D. RANKIN (1953);
Studies on the pharmacodynamic of curare in the horse.
Mitt. I: Dosage and Physiologial activity of d-tubocurarine ''
chloride.
Am.J.Vet.Res. 14, 51 - 55.
- 36 BOOTH, N.H., u. R.E. PIERSON (1956);
Treatment of tetanus with d-tubocurarine chlrloride.
J.Am.Vet. Med.Assoc. 128, 257 - 259.
- 37 BRANDES, L. (1933);
Beitrag zur Kenntnis der Starrkrampferkrankung des Pferdes.
Berlin, Tierarztl. Hochsch., Diss.
- 38 BROWN, A., S.D. MOHMED, R.D. MONTGOMERY, P. ARMITAGE u. D.R. '
LAURENCE (1960);
Value of a large dose of antitoxin in clinical tetanus.
Lancet. 2, 227 - 230.

- 39 BURROWS, W., J.W. MOULDER, R.M. LEWERT u. J.W. RIPPON (1968);
Textbook of microbiology. 19th Ed.
W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, S. 624 - 630.
- 40 BYTCHENKO, B.D., C. CAUSSE, B.GRAB u. T.S. KERESSELIDZE (1981);
Tetanus - recent trends of world distribution.
6th int. Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 97 - 110.
- 41 CARRERA, R. Y LINARI (1962);
Efectos crónicos causados por aplicación de toxina tetánica en
la corteza cerebral del perro.
Science 137, 342 - 343.
- 42 CHANG, H., S. SCHNECK, N.I. BRODY, S. DEUTSCH u. G.W. SISKIND'
(1969);
Studies on the mechanism of the suppression fo active antibody
synthesis by passively administered antibody.
J. Immunol. 102, 37 - 41.
- 43 CHODNIK, K.S., A.R.A. WATSON u. J.R. HEPPLÉ (1959);
Active immunization of sheeo and horses against tetanus with '
aluminium-hydroxide-adsorbed toxoid.
Vet.Rec. 71, 904 - 908.
- 44 CLAUBERG, G. (1979);
Die Tetanusinfektion.
Hefte z. Unfhkde. 138, 173 - 179.
- 45 COLLINGRIDGE, G.L., u. J. DAVIES (1982);
The in vitro inhibition of GABA release by tetanus toxin.
Neuropharmacol, 21 (9), 851 - 855.
- 46 CORBETT, J.L., u. P.J. HARRIS (1973);
Studies on the sumpathetic nervous system in tetanus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 447 - 460.

- 47 CORDOVA, A.B. (1969);
Control of spasm of tetanus with diazepam (Valium):
evaluation of clinical usefulness based upon observations of
three childhood cases.
Clin. Pediatr. 8, 712 - 716.
- 48 CRANDALL, D.L., u. C.E. WHITCHER (1960);
Control of neuromuscular manifestations of severe systemic tetanus.
J.Am. Med. Assoc. 172, 15 - 19.
- 49 CRAVEN, C.J., u. D.J. DAWSON (1973);
The chain composition of tetanus toxin.
Biochim. Biophys. Acta. 317, 277 - 285.
- 50 CRONAU, P. (1978);
Lokale Schutzimpfung von Pferdex gegen Tetanus:
Wirksamkeit und Unschadlichkeit einer oralen, nasalen und Uber
Wunden durchgefuehrten aktiven Immunisierung im Vergleich zur
parenteralen Schutzimpfung.
Munchen, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 51 CURTIS, D.R., u. W.C. DeGROAT (1968);
Tetanus toxin and spinal inhibition.
Brain Res. 10, 208 - 212.
- 52 CURTIS, D.R., D. FELIX, C.J.A. GAME u. R.M. Mc CULLOCH (1973);
Tetanus toxin and the synaptic release of GABA.
Brain Res. 51, 358 - 362.
- 53 DIAMOND, J., u. J. MELLANBY (1970);
Effect of tetanus toxin in the goldfish.
J. Physiol. 210, 186 P.
- 54 DIAZ-RIVERA, R.S., L.R. DELIZ u. J. BERIO-SUAREZ (1948);
Penicillin in tetanus.
J.Am. Med. Assoc. 138, 191 - 194.

- 55 DIETZ, O., u. E. WIESNER (Hrsg.) (1982);
Handbuch der Pferdekrankheiten für Wissenschaft und Praxis.
Teil III.
Verlag Fischer, Jena DDR, S. 1158 - 1164.
- 56 DOBBING, J. (1961);
The blood-brain-barrier.
Physiol. Rev. 41, 130 - 181.
- 57 DRUMEW, D., B. GEORGIEW, K. KOITSCHEW, P. DILOW u. C. MENDOW
(1972);
Die Wirkung von Diazepam (Faustan) bei landwirtschaftlichen
Nutztieren.
Monatsh. Veterinarmed. 27 (16), 615 - 621.
- 58 DUCHEN, L.W. (1973 a);
The local effects of tetanus toxin on the electron microscopic
structure of skeletal muscle fibres of the mouse.
J. Neurol. Sci. 19, 169 - 177.
- 59 DUCHE, L.W. (1973 b);
The effect of tetanus toxin on the motor endplates of the mouse.
A electron microscopic study.
J. Neurol. Sci. 19, 163 - 167.
- 60 DUCHEN, L.W., u. D.A. TONGE (1973);
The effect of tetanus toxin on neuromuscular transmission and
on the morphology of motor endplates in slow and fast skeletal
muscle of the mouse.
J. Physiol. 228, 157 - 172.
- 61 ECKMANN, L. (1960);
Tetanus Prophylaxe und Therapie.
Verlag Schwabe, Basel, Stuttgart.
- 62 ECKMANN, L. (Hrsg.) (1967);
Principles on tetanus.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart.

- 63 EDMONDSON, R.S., u. M.W. FLOWERS (1979);
Intensive care in tetanus: management, complications and mortality in 100 cases.
Br. Med. J. 1 (6175), 1401 - 1404.
- 64 EDSALL, G. (1982);
Tetanus.
in: A.S. EVANS u. H.A. FELDMAN (Hrsg.);
Bacterial Infections of Humans.
Plenum Medical Book Comp., New York, London, S. 589 - 603.
- 65 EHMKE, J., u. M. SEIDLER (1967);
Ein Beitrag zur Behandlung des Tetanus unter den Bedingungen der Landpraxis.
Dtsch. tierarztl. Wochenschr. 74, 558 - 560.
- 66 EHRlich, P. (1898);
Discussion during Gesellschaft der Charite-ARZTE.
Berl. Klin. Wochenschr. 35, 273.
- 67 ELEGBELEYE, O.O. (1978);
Effect of muscle spasm on blood gases and acid-base status in the tetanus patients.
Eur. J. clin. Invest. 8, 423 - 424.
- 68 ERDMANN, G., H. WIEGAND u. H.H. WELlhONER (1975);
Intraaxonal and extraaxonal transport of 125I-tetanus toxin in early local tetanus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 290, 357 - 373.
- 69 ERDMANN, G., A. HANAUSKE u. H.H. WELlhONER (1981);
Intraspinal distribution and reaction in the grey matter with tetanus toxin of intracisternally injected ante-tetanus toxoid F(ab')₂ fragments.
Brain res. 211, 367 - 377.

- 70 ESTADISTICA PECUARIA NACIONAL MEXICO 1972-1991 S.A.R.H.
Dir. de Estadística e Información Pecuaria.
Subsecretaría de Ganadería, México, D.F.
- 71 EYRICH, K., B. AGSOTINI, A. SCHULZ, E. MULLER, H. NOETZEL, H.E.
REICHEN, MILLER u. K. WIEMERS (1967);
Klinische und morphologische Beobachtungen von Skelettmuskel-
veränderungen beim Tetanus.
Dtsch. med. Wochenschr. 92, 530 - 540.
- 71A FAIRWEATHER NEIL F; CHATFIELD STEVEN N; MAKOFF ANDREW J; STRUG
NELL A RICHARD. (1990);
Oral Vaccination of mice against tetanus by use of a live atten-
uated salmonella carrier infection and immunity vol. 58 No.5.
Page. 1323 - 1326.
- 72 FARMACOLOGIA PARA ANIMALES DOMESTICOS (1986);
Edición científica J. SCARNELL Pág. 151 - 154.
- 73 FEDINEC, A.A. (1962);
Absorption of tetanus toxin by the gut of the newborn rat.
Anat. Rec. 142, 231.
- 74 FEDINEC, A.A., u. H.A. MATZKE (1959);
The relationship of toxin and antitoxin injection site to tetanus
development in the rat.
J. exp. Med. 110, 1023 - 1040.
- 75 FEIGEN, G.A., N.S. PETERSON, W.W. HOFMANN, G.H. GENTHER u. W. ' E.
VAN HEYNINGEN (1963);
The effect of impure tetanus toxin on the frequency of miniature
end-plate potentials.
J. gen. Microbiol. 33, 489 - 495.
- 76 FESSLER, J.F. (1966);
Prophylaxis of tetanus in horses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 148, 399 - 404.
- 77 FINEGOLD, S.M. (1977);
Anaerobic bacteria in human disease.
Academic Press, New York, San Francisco, S. 487 - 503.
- 77A FINEGOLD: BARON ELLEN (1989);
Diagnóstico Microbiológico pág. 481 - 487.
Sept. Edición Editorial Médica Panamericana.

- 78 FINOCCHIO, E.J., u. K. CLEMENT (1974);
Tetanus in a 4-week-old Shetland Pony.
Vet. Med. small Anim. clin 69, 153 - 154.
- 79 FORENBACHER, S., u. K. MIHALJEVIC (1967);
Combelen beim Tetanus des Pferdes.
Veterinarmed. Nachr. 213, 215 - 222.
- 80 FORTH, W., D. HENSCHLER u. W. RUMMEL (1977);
Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl.
Bibliographisches Institut. Mannheim. Wien.
- 81 FRITSCH, R. (1965);
Die Eignung des GGA zum medikamentellen Ablegen von Pferd und
Rind und zur Dauerrelaxation in der Tetanustherapie.
Zentralbl. Veterinarmed. A 12, 278 - 354 und 415 - 446.
- 82 FURSTE, W., u. W.L. WHEELER (1972);
Tetanus; a team disease.
Current problems in surgery
Year book medical publishers inc. Chicago.
- 83 GARDNER, J.A. (1978);
Tetanus: case report.
Mod. vet. Pract. 59 (9), 699 - 700
- 84 GEDIOGLU, G., I. YALCIN, A. AYGEN u. I. CAKIN (1973);
Diazepam in tetanus.
Lancet 2, 454.
- 85 GEIKLER, H., G. GMYREK u. W. WAGNER (1962);
Die moderne Behandlung des schuweren Tetanus
Langenbecks Arch. Klin, Chir. 300, 287 - 305.
- 86 GILLESPIE, J.H., u. J.F. TIMONEY (1981);
Hagan and Brune's infectious diseases of domestic animals.
7th Ed. Cornell University Press. Ithaca, London, S. 199 -203.

- 87 GINZEL, K.H., H. LEUPOLD-LOWENTHAL u. W. WEIS (1949);
Über Tierversuche mit Myocain.
Wien. med. Wochenschr. 99, 299 - 300.
- 88 GOLDBERG, R.L., T. COSTA, W.H. HABIG, L.D. KOHN u. M.C. HARDE
GREE (1981);
Characterization of fregment C and tetanus toxin binding go ' rat brain membranes.
Mol. Pharmakol. 20, 565 - 570.
- 89 GRATZL, E. (1955);
Neue Wege in der Behandlung des Starrkrampfes bei Pferd un ' Hund.
Wien. tierarztl. Monatsschr. 42, 815 - 827.
- 90 GREEN, J., G. ERDMANN u. H.H. WELLHONER (1977);
Is there retrograde axonal transport of tetanus toxin in both -and- fibres?
Nature. 265, - 370.
- 91 GRUNER, J. (1956);
Zur Tetanusbehandlung beim Pferd.
Verl. Munch. tierarztl, Wochenschr. 69, 7 - 9 und 25 - 27.
- 92 GUPTA, P.S., S. GOYAL, R. KAPOOR u. V.K. BATRA (1980);
Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus.
Lancet. 2, 439 - 440.
- 93 GUZMAN CLARK C. (1980);
El tétanos: temas generales de veterinaria practicada del caballo.
Editorial Oso, S.A., México, D.F. Pág. 74 - 75.
- 94 GUZMAN CLARK C. (1986);
La medicina preventiva y el Tétanos.
Revista Alazán, Vol. III No. 6 Edit. Oso, México, D.F.
Págs. 35 - 37.

- 95 HABERMANN, E. (1970);
Pharmakokinetische Besonderheiten des Tetanustoxins und ihre Beziehungen zur Parthogenese des lokalen beziehungsweise generalisierten Tetanus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 272, 75 - 88.
- 96 HABERMANN, E. (1972);
Interaction of labelled tetanus toxin and toxoid with substructures of rat brain and spinal cord in vitro.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 341 - 359.
- 98 HABERMANN, E. (1973b);
Discrimination between binding to CNS, toxicity and immunoreactivity of derivatives of tetanus toxin.
Med. Microbiol. Immun. 159, 89 - 100.
- 99 HABERMANN, E., u. W. DIMPFEL (1973);
Distribution of ¹²⁵I-tetanus toxin and ¹²⁵I-toxoid in rats with generalized tetanus, as influenced by antitoxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 327 - 340.
- 100 HABERMANN, E., u. H.H. WELHONER (1974);
Advances in tetanus research.
Klin. Wochenschr. 52, 255 - 265.
- 101 HABERMANN, E., H. BIGALKE u. I. HELLER (1981);
Inhibition of synaptosomal choline uptake by tetanus and botulinum A toxin:
Partial dissociation of fixation and effect of tetanus toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 316, 135 - 142.
- 102 HABERMANN, E., W. DIMPFEL u. K.O. RAKER (1973);
Interaction of labelled tetanus toxin with substructures of rat spinal cord in vivo.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 361 - 373.

- 103 HABERMANN, E., F. DREYER u. H. GIBALKE (1980);
Tetanus toxin blocks the neuromuscular transmission in vitro li-
ke botulinum A toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 311, 33 - 40.
- 104 HALL, L.W. (1960);
Muscle relaxants in veterinary anaesthesia.
Vet. Rec. 72, 890 - 796.
- 105 HANSSON, C.H. (1956);
Succinylcholine iodide as a muscular relaxant in veterinary sur-
gery.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 128, 287 - 291.
- 106 HAPKE, H.-J. (1980);
Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis.
Verlag Enke, Stuttgart.
- 107 HARDEGREE, M.C. (1965);
Separation of neurotoxin and haemolysin of *Cl. tetani*.
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 119, 405 - 408.
- 108 HARDEGREE, M.C., u. J.W. WANNAMAKER (1965);
An electrophoretic study on the neurotoxin (s) of nice strains
of *Cl. tetani*.
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 118, 692 - 696.
- 109 HARDEGREE, M.C., A.E. PALMER u. N. DUFFIN (1971);
Tetanolysin: In vivo effects in animals.
J. infect. Dis. 123, 51 - 60.
- 110 HARTWICK, H. (1982);
Bakterielle infektionskrankheiten.
in: H.J. WINTZER (Hrsg.): Krankheiten des Pferdes.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 488 - 491.

- 111 HARVEY, A.M. (1939);
The peripheral action of tetanus toxin.
J. Physiol. 96, 348 - 364.
- 112 HASSLACHER, D. (1981);
Untersuchungen Über Faktoren, welche die Wirksamkeit einer in-
tranasalen Impfung gegen Tetanus beim Pferd beeinflussen können
München, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 113 HEINIG, A. (1954);
Experimentelle Untersuchungen Über den Eintritt der Immunität
nach einmaliger Tetanus-Schutzimpfung.
Arch. exp. Veterinarmed. 8, 394 - 403.
- 114 HELTING, T.B., u. O. ZWISLER (1977);
Structure of tetanus toxin.
Mitt. I.: Breakdown of the toxin molecule and discrimination
between poly peptide fragments.
J. Biol. Chem. 252, 187 - 193.
- 115 HELTING, T.B., O. ZWISLER u. H. WIEGANDT (1977);
Structure of tetanus toxin.
Mitt. II: Toxin binding by ganglioside.
J. Biol. Chem 252, 194 - 198.
- 116 HELTING, T.B., S. PARSCHAT u. H. ENGELHARDT (1979);
Structure of tetanus toxin:
demonstration and separation of the specific enzyme
converting intracellular tetanus toxin to the
extracellular form.
J. Biol. Chem. 254, 10728 - 10733.
- 117 HENSEL, B., K. SEIB u. H.H. WELLMONER (1973);
Vagal ascent and distribution of 125I-tetanus toxin after
injection into the anterior wall of the stomach.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 395 - 402.

- 118 HERD, R.P., u. W.R. RICHES (1964);
An outbreak of tetanus in cattle.
Aust. vet. J. 40, 356 - 357.
- 119 HERRERO. J. (1967);
Valium as a muscle relaxans in tetanus.
in: L. ECKMANN (Hrsg.); Principles on tetanus.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 535 - 545
- 120 HUGHES-DAVIES, T.H. (1979);
Intrathecal immunoglobulin for tetanus.
Med. J. Austr. 66 2 (6), 308.
- 121 HUYTRA-MOCSY-MAREK-MANNINGER (1947);
Patología y Terapéutica de los A.D.
Uthea - (1), 559 - 577.
- 122 ILDRIM, I., A.R. MEIRA u. M.L. FURCOLOW (1969);
Letter: Tetanus.
N. Engl. J. Med. 280, 1243.
- 123 JAKSCH, W. (1956);
Ein mil Muskelrelaxantiwn geheilter Fail von hochakutem
Tetanus beim Pferd.
Wien. Tierarztl. Monatsschr. 43, 245.
- 124 JANSEN, B.C., u. P.C. KNOETZE (1979);
Immune response of horses to tetanus toxoid.
Onderstepoort J. vet. Res. 46, 211 - 216.
- 125 JAWETZ, E., J.L. MELNIK u. E.A. ADELBERG (1973);
Medizinische mikrobiologie. 3. Aufl.
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, S. 266 - 268.
- 126 JEFFCOTT, L.B. (1974);
Studies on passive immunity in the foal. Gamma-globulin and
antibody variations associated with the maternal transfer of'

- immunity and the onset of active immunity.
J. Comp. Pathol. Ther. 84, 93 - 101.
- 127 JENKINS, M.T., u. N.R. LUHN (1962);
Active management of tetanus.
Anaesthesiology. 23, 690 - 709.
- 128 JENSEN R. MACKER D. (1973);
Enf. de los bovinos en los corrales de engorda.
I. edición. Págs. 159 - 163.
- 129 JOHNSTON, J. (1987);
Tetanus current therapy in equine medicine.
Saunders Company East Lansing Mich. USA Page 370 - 373.
- 130 JOLLY, S.S., J. SINGH u. S.M. SINGH (1975);
Tetanus in punjab with particular reference to the role of
muscle relaxants in its management.
Prog. Drug. Res. 19, 288 - 299.
- 131 KAESER, H.E., u. A. SANER (1969);
Tetanus toxin: a neuromuscular blocking agent.
Nature. 223, 842.
- 132 KAESER, H.E., u. A. SANER (1970);
The effect of tetanus toxin on neuromuscular transmission
Eur. Neurol. 3, 193 - 205.
- 133 KAESER, H.G., H.R. MULLER u. B. FRIEDRICH (1968);
The nature of tetraplegia in infectious tetanus.
Eur. Neurol. 1, 17 - 27.
- 134 KANDA, K., u. K. TAKANO (1983);
Effect of tetanus toxin on the excitatory and the inhibitory
post-synaptic potentials in the cat motoneurone.
J. Physiol. 335, 319 - 333.

- 135 KERR, J.H., J.L. CORBETT, C. PRYS-ROBERTS, A.C. --
SMITH u. J.M.K. SPALDING (1968);
Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus Lancet. 2, 236 - 241.
- 136 KINGGREEN, R., F. WCHERER u. L. KORNER (1967);
Untersuchungen zur Tetanussimultanimpfung.
Chirug. 38, 366 - 369.
- 137 KIRILENKO, O.A., S.M. MINERVIN u. A.Y. ROSANOV (1964)
Absorption of 131I-tetanus toxin from muscle and its
distribution in the body.
Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunol. 10, 105.
zit. nach. G.N. KIRZHANOVSKY (1981).
- 138 KOHLER, H., u. H. KRAFT (1984);
Gerichtliche Veterinarmedizin.
Veglag Enke. Stuttgart.
- 138-A KONEMAN ELMER W., ALLEN STEPHEN D., DOWELL, U.R., -
SOMMERS HERBERT M. (1989).
Diagnóstico Microbiológico
Editorial Panamericana, Pág. 342 - 377.
- 139 KRYZHANOVSKY, G.N. (1967 a);
The neural pathway of toxin
in: L., ECKMANN (Hrsg): Principles in tetanus.
Verlag Huber. Bern, Stugart, S. 155 - 168.
- 140 KRYZHANOVSKY, G.N. (1967 b);
Open questions in the pathogeneses of tetanus.
in L., ECKMAN (hrsg): Principales on tetanus.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart.
- 141 KRYZHANOVSKY, G.N. (1973);
The mechanism of action of tetanus toxin: Effect on
synaptic Processes and some particular features of -
toxin binding by the nervous tissue.
Naynyn-Schmiedebergs Arch. Pjarmakol. 276, 247 - 270

- 142 KRYZHANOVSKY, G.N. (1975 a):
Preset con tha pathogeneses of tetanus.
Prog. Drug Res. 19 301 - 313
- 143 KRYZHANOVSKY, G.N. (1975 b):
Tetanus: General pathophysiological aspects: achievements,
Failures, perspectives of elaboration yhe problem.
Prog. Drug. Res. 19, 314 - 321
- 144 KRYZHANOVVSKY, G.N. (1981);
Pathophysiology,
in. R. VERONEST (Hrsg.): Tetanus: important new concepts.
Excerpta. Medica., S. 109 - 182
- 145 KRYZHANOVSKY. G.N., u. N.M. KRASNOVA (1971):
Intracisternal intruduction of tetanus antitoxin in
experimental tetanus intoxication.
Bull. exp. Biol. Med. 71, 507 - 511.
- 146 KUSCHINSKY, G., u. H. LULLMANN (1978):
Kurzes lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8 Aufl.
Verla Thieme. Stuttgart.
- 147 LAIRD, W.J. (1981):
Botulinum toxin - like effects of tetanus toxin.
6th Int. Conf. on tetanus Dec. 1981, Lyon
Fondation Merieux, S. 33 - 37
- 148 LAMAMMA, C. (1960);
Toxicity of bacterial exotoxina by the oral route.
Science 131, 1100 -1101
- 149 LARGIER, J.F. (1956):
Investigation of hte tetanus toxin from two different.
strains of Clostridium tetani
J. Immunol. 76, 393 - 398

- 150 LATHAM, E.C., C.P. JENNESS, R.J.K. TIMPERI, C.B.H. MICHELSEN,
E.M. ZIPILIVAN, G. EDSALL. u. H.L. LEY (1965):
Purification and characterization of the tetanus
J. Immunol. 95, 487 - 493.
- 151 LAURENCE, D.R. (1975):
Therapeutic measurement in tetanus
Prog. Drug. Res. 19, 323 - 328
- 152 LAURENCE, D.R., u. R.A. WEBSTER (1961):
Tachyphylaxis to the anti-tetanus activity of some
phenothiazines compounds.
Br. J. Pharmacol. 16, 296 - 308
- 153 LAURENCE, D.R., R. BERMAN. J.N. SCRAGG u. E.B. ADAMS (1958):
A clinical trial of chlorpromazine against barbiturates in
tetanus.
Lancet. 1 987 - 991
- 154 LEONARDI, G., G. STEFANON u. V. MORO (1972):
Cholinesterase-restoring agents in the therapy of experimental
tetanus.
J. infect. Dis. 126, 537 - 541
- 155 LEUTHOL, A. (1961);
Zur Tetanusprophylaxe.
Schweiz, Arch. Tierheilk. 103, 1 - 9.
- 156 LEVINE, L., J.A. McCOMB, R.C. DWYER u. W.C. LATHAM (1966);
Active-passive tetanus immunization.
N.Engl. J. Med. 274, 186 - 190.
- 157 LIEFMAN, C.E. (1976);
Prophylaxis of tetanus.
Aust. vet. J. 52, 50 - 51.

- 158 LIEFMAN, C.E. (1980);
Combined active-passive immunization of horses against tetanus
Aust. vet. J. 56, 119 - 122.
- 159 LIEFMAN, C.E. (1981);
Active immunization of horses against tetanus including the
booster dose and its application.
Aust. vet. J. 57, 57 - 60.
- 160 LIU, I.K., S.L. BROWN, J. KUO, D.P. NEELEY u. J.C. FEELEY ' '
(1982);
Duration of maternally derived immunity to the tetanus and
response in newborn foals given tetanus antitoxin.
Am.J. vet. Res. 43 (11), 2019 - 2022.
- 161 LOHRER, J., u. P. RADVILLA (1965);
Behandlung des Starrkrampfes beim Pferd mit hohen Serumdosenn.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 107, 305 - 318.
- 162 LOHRER, J., u. P. RADVILLA (1970);
Aktive Tetanusprophylaxe beim Pferd und Immunitatsdauer.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 112, 307 - 314.
- 163 LUNDVALL, R.I. (1958);
Chlorpromazine Hydrochloride for tetanus in the horse.
J.Am. Vet. Med. Assoc. 132, 254 - 255.
- 164 MALEK, P., J. KOLE u. F. ZAK (1957);
Zur Pathogenese und der experimentellen Therapie des Tetanus:
Uber die Moglichkeit der "spezifischen Blockade" des
lymphatischen Systems.
Zentralbl. Bakteriologie. I Abt. Orig. 169, 233 - 249.
- 165 MANSMANN, R.A., E.S. McALLISTER u. P.W. PRATT (Ed.) (1982);
Equine medicine and surgery, 3rd. edition, vol. 2
Am. Vet. Public., Drawer, Santa Barbara, Calif., S. 1209-1212.

- 166 MARIE, A., u. V. MORAX (1902);
Recherches sur l'absorption de la toxine tetanique.
Ann. Inst. Pasteur 16, 818 - 832.
- 167 MAROLT, J. (1964);
Klinische Erfahrungen mit der Kombination des Benzodiazepin-
derivates Ro 5-2807 und Chloralhydrat bei Pferder und
Schewinen.
Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 71, 574 - 578.
- 168 MAROLT, J. (1966);
Weitere Erfahrungen mit dem Benzodiazepinderivat Ro 5-2807
bei Haustieren in Klinik und Praxis.
Dtsch. tierarztl. Wochenschr. 73, 265 - 267.
- 169 MARTIN, J.E., u. G.D. BECK (1956);
Some effects of chlorpromazine hydrochloride in horses.
Am. J. vet. Res. 17, 678 - 686.
- 170 MATSUDA, M., u. M. YONEDA (1974);
Dissociation of tetanus neurotoxin into two polypeptide
fragments.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 57, 1257 - 1262.
- 171 MATSUDA, M., u. M. YONEDA (1975);
Isolation and purification of two antigenically active
"complementary" polypeptide fragments of tetanus neurotoxin.
Infect. Immun. 12, 1147 - 1153.
- 172 MATSUDA, M., u. M. YONEDA (1976);
Reconstitution of tetanus neurotoxin from two antigenically
active polypeptide fragments.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 668.
- 173 MATSUDA, M., N. SUGIMOTO u. K. OZUTSUMI (1981);
Acute botulinum-like intoxication by tetanus toxin in mice
and localization of the acute toxicity in the N-terminal papain

- fragment of the toxin.
6th int. Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 21 - 32.
- 174 MAYR, A., T. EISSNER u. B. MAYR-BIBRACK (1984);
Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg.
- 175 McCOMB, J.A., u. R.C. DWYER (1963);
Passive-active immunization with tetanus immune globuline
(humane)
N.Engl. J. Med. 268, 857 - 862.
- 176 McGUIRE, T.C., u. T.B. CRAWFORD (1973);
Passive immunity in the foal: measurements of immunoglobulin
classes and specific antibody.
Am. J. vet. Res. 34 (10), 1299 - 1303.
- 177 MEILER, H. (1976);
Eine neue Möglichkeit der "non-parenteralen" (lokalen) Impfung:
Die Immunisierung über die Wunde am Modell "Tetanus-Maus".
München, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 178 MELLANBY, J., W.E. VAN HEYNINGEN u. V.P. WHITTAKER (1965);
Fixation of tetanus toxin by subcellular fractions on brain.
J. Neurochem. 12, 77 - 79.
- 179 MELLANBY, J., H. MELLANBY, D. POPE u. W.E. VAN HEYNINGEN (1968a)
Ganglioside as a prophylactic agent in experimental tetanus in
mice.
J. gen. Microbiol. 54, 161 - 168.
- 180 MELLANBY, J., D. POPE u. N. AMBACHE (1968 b);
The effect of the treatment of crude tetanus toxin with
ganglioside cerebroside complex on sphincter paralysis
in the rabbit's eye.
J. gen. Microbiol. 50, 479 - 486.

- 181 MEYER, H., u. F. RANSOM (1903);
Untersuchungen Über den Tetanus.
Arch. esp. Pathol. Pharmacol. 49, 369 - 416.
- 182 MITSUI, K., K. KOBASHI u. K. HASE (1982);
High molecular-weight haemolysin of Cl. tetani.
J. Infect. Immun. 35, 1806 -1090.
- 183 MIYASAKI, S., K. OKADA, S. MUTO, T. ITOKAZU, M. MASUI,
I. EBISAWA, K. KAGABE u. T. KIMUTO (1967);
On the mode of action of tetanus toxin en rabbits.
Mitt. I: Distribution of tetanus toxin in vivo and development
of
paralytic signs under some conditions.
Jap. J. exp. Med. 37, 217 - 225.
zit. nach W.E. VAN HEYNINGEN u. J. MELLANBY (1971)
- 184 MOLONEY, P.J. (1967);
Active-passive immunization against tetanus in man.
in: L. ECKMANN (Hrsg.): Principles on tetanus
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 393 - 396.
- 185 MURPHY, S.G., u. K.D. MILLER (1967);
Tetanus toxin and antigenic derivates.
Mitt. I: Purification of the biologically active moromer.
J. Bacteriol. 94, 580 - 585.
- 186 MURPHY, S.G., T.H. PLUMMER u. K.D. MILLER (1968);
Physcal and chemical characterization of tetanus toxin.
Fred. Proc. 27, 268.
- 187 MUYLLE, E., W. DeROOSE, W. OYAERT, L. OOMS, C. van den HENDE
u. H. DECRAEMERE (1974);
Symptomatie, Behandeling en Resultaten bij 108 Gevallen '
van Tetanus bij Paarden.
Vlaams Diergeneeskundig Tijdschr. 43, 416 - 425.

- 188 MUYLLE, E., W. OYAERT, L. OOMS, u. H. DECRAEMERE (1975);
Treatment of tetanus in the horse by injections of tetanus
antitoxin into the subarachnoid space.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 167, 47 - 48.
- 189 NACHTWEY, W., G. PIENING, K. LANGE, B. BEERMANN u.
H.J. LINKENBACH (1964);
Die Behandlung der schuwren Verlaufsformen des
Wundstarrkrampfes.
Anaesthesist. 13, 71 - 76.
- 190 NEEQUAYE, J., u. F.K. NKURUMAH (1983);
Failure on intrathecal antitetanus serum to improve survival
in neonatal tetanus.
Arch. Dis. Child. 58, 276 - 278.
- 191 NEUBAUER, V., u. T.B. HELTING (1979);
Structure of tetanus toxin. N-terminal amino acid analysis
of the two molecular forms of tetanus toxin and its composite
chains.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 86, 635 - 642.
- 192 NEUBAUER, V., u. T.B. HELTING (1981);
Structure of tetanus toxin. The arrangement of papain
digestion products within the heavy chain-light chain
framework of extracellular toxin.
Biochim. Biophys. Acta. 668, 141 - 148.
- 193 NGAI, S.H., D.T.C. TSENG u. S.C. WANG (1966);
Effect of diazepam and other central nervous system depressants
on spinal reflexes in cats: a study of site of action.
J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 344 - 351.
- 194 NICOLAIER A.
Dtsch. Med. Eschr. 10 842.

- 195 NORKAUER, E. (1951);
Epizootische Untersuchungen Über die in den Jahren 1944-1950
in bayern bey Pferden aufgetretenen Erkrankungen an Starrkrampf
und dessen Behandlung.
Munchen. Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 196 OEPPERT, G., u. K. CRIST (1975);
Erfahrungen bei Anwendung von Metomidat zur
Tetanusbehandlung bei Pferden.
Berl. Munch. tierarztl. Wochenschr. 88, 367 - 369.
- 197 OSMAN, M.A.R. (1963);
Clinical and physiological studies with the benzodiazepine
derivate Ro 5-2807 on horses.
Zurich, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 198 OWEN, L.N. (1955);
Treatment of tetanus with chlorpromazine and
nitrous-oxide anaesthesia.
Lancet. 2, 349.
- 199 OWEN, L.N., G. LEAM u. B.L. NESTEL (1959);
The treatment of tetanus with particular reference to
chlorpromazine.
Vet. Rec. 71 (4), 61 - 66.
- 200 PAAR, G.N., u. H.H. WELLHONER (1973);
The action of tetanus toxin on preganglionic
sympathetic reflex discharges.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 437 - 446.
- 201 PARSONS, R.L., W.W. HOFMANN u. G.A. FEIGEN (1966);
Mode of action of tetanus on the neuromuscular junction
Am. J. Physiol. 210, 84 - 90.

- 202 PATEL, J.C. (1981);
Ancillary treatment of tetanus in developing countries (India)
6th Int. Conf. on Tetanus Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 273 - 274.
203. PATEL, J.C., u. B.C. MEHTA (1967);
Serum requirements in tetanus
in. L. ECKMANN (Hrsg.): Principles on tetanus.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 471 - 483.
- 204 PATEL, J.C., B.C. MEHTA u. P.J. MEHTA (1981);
Prevalence of tetanus in third world.
6th Int. Conf. on Tetanus Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 123 - 129.
- 205 PATEL, J.C., B.C. MEHTA, B.H. NANAVATI, A.K. HAZRA, S.S. RAO.
u. C.S. SWAMINATHAN (1963);
Role of serum therapy in tetanus.
Lancet. 1, 740 - 743.
- 206 PERLSTEIN, M.A. (1959);
Control of tetanus spasms by administration of meprobamate.
J. Am. Med. Assoc. 170, 1902.
- 207 PRICE, D.L., J.W. GRIFFIN, A. YOUNG, K. PECK u.
A. STOCKS (1975);
Tetanus toxin: direct evidence for retrograde
intraaxonal transport.
Science. 188, 945 - 947.
- 208 PRICE, D.L., J.W. GRIFFIN, u. K. PECK (1977);
Tetanus toxin: evidence for binding at presynaptic
nerve endings.
Brain Res. 121, 379 - 384.

- 209 RADVILA, P., u. J. LOHRER (1965);
Passive und aktive Tetanusimmunität und ihr Verlauf.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 107 (3), 123 - 157.
- 210 RAMSAY, W.R. (19730);
An outbreak of tetanus-like disease in cattle.
Aust. vet J. 49, 188 - 191.
- 211 RANDALL, L.D., G.A. HEISE, W. SCHALLEK, R.E. BAGDON,
R. BANZINGER, A. BORIS, R.A. MOE u. W.B. ABRAMS (1961);
Pharmacological and clinical studies on Valium a new
psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class.
Current Therap. Res. 3, 405 - 425.
- 212 RAYNAUD, M. (1951);
Extraction de la toxine tetanique a partir
des corps microbiens.
Ann. Inst. Pasteure 80, 356 - 377
zit. nach W.E. VAN HEYNINGEN u. J. MELLANBY (1971)
- 213 REY, M., u. I. DIP MAR (1967);
Tetanus in Dakar: Therapeutical considerations.
in: L. ECKMANN (Hrsg.): Principles on tetanus
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 501 - 513.
- 214 ROBINSON, J.P. u. J.H. HASH (1982);
A review of the molecular structure of tetanus toxin.
Mol. Cell. Biochem. 48, 33 - 44.
- 215 ROBINSON, J.P., L.A. HOLLADAY, J.H. HASH u. D. PUETT (1982);
Conformation and molecular wight studies of tetanus toxin and
its major peptides.
J. biol. Chem. 257, 407 - 411.
- 216 ROLLE, M., u. JA. KALICH (1953);
Zur Entstehung des Tetanus aus dem Darmkanal.
Berl. Munch. tierarztl. Wochenschr. 66, 37 - 39.

- 217 ROLLE, M., u. A. MAYR (1978);
Mikrobiologie Infektions-und Seuchenlehre. 4 Aufl.
Verlag Enke, Stuttgart, S. 732 - 735.
- 218 RONNENBERGER, H., u. ZO. ZWISLER (1977);
Wundstarrkrampfbehandlung mit wnzymbehandelten zpezifischen
Antikorpfern (F(ab')₂ Fragment) klassische injiziert.
Med. Welt. 28, 835 - 837.
- 219 ROSSDALE, P.D., u. J. SCARNELL (1961);
Immunization of the new-born foal gainst tetanus.
Vet. Rec. 73 (8), 184 - 185.
- 220 ROUSE, B.T. (1971);
the immunglobulins of adult equine and foal sera:
a quantitative study.
Br. vet J. 127, 45 - 51.
- 221 ROWSON, K.E.K. (1961);
The action of tetanus toxin in frogs.
J. gen. Microbiol. 25, 315 - 329.
- 222 RUTHE, H. (1978);
Der Huf. 3. Aufl.
Verlag Fischer, Stuttgart, New York.
- 223 SANDERS, R.K.M., R. JOSEPH. B. MARTYN u. M.L. PEACOCK (1977);
Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment
of tetanus.
Lancet. 1, 974 - 977.
- 224 SATTLER, H.G. (1960);
Zur intravenosen Dauertropfinfusion beim GroBtier unter be-
sonderer Berucksichtigung der Tetanustherapie beim Pferd.
Berl. Munch. tierarztl. Wochenschr. 73, 221 - 240.

- 225 SCARNELL, J. (1974);
Recall of immunity in horses previously immunized with
aluminium based tetanus toxoid.
Vet. Rec. 95 (3), 62 - 63.
- 226 SCHEIDY, S.F., u. K.S. McNALLY (1958);
Tranquilizing drugs in veterinary practice.
Cornell Vet. 48, 331 - 347.
- 227 SCHMIDT, H. (1952);
Die aktive immunisierung gegen Tetanus
Behringwerk Mitteilungen, Heft 25.
- 228 SCHMITT, A., F. DREYER u. C. JOHN (1981);
At least three sequential steps are involved in the tetanus
toxin - induced block of neuromuscular transmission.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 317, 326 - 330.
- 229 SCHMITT, W., u. S. KIENE (Hrsg.) (1981);
Chirurgie der infektionen. 2. Aufl.
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, S. 181 - 186.
- 230 SCHUTZ, H.G. (1977);
Tetanusbehandlung beim Pferd mit Azepromazin als Sedativum.
Tierarztl. Umsch. 8, 420 - 422.
- 231 SCHUTZLER, H. (1968);
Untersuchungen zur Immunisierung von Fohlen gegen Tetanustoxin
I.Mitt: Übertragung von Tetanusantikörpern mit Kolostralmilch
auf das neugeborene Fohlen unter Berücksichtigung
hamatologischer und elektrophoretischer Befunde.
Arch. exp. Veterinarmed. 22, 698 - 714.
- 232 SCHUTZLER, H. (1973);
Untersuchungen zur Immunisierung von Fohlen gegen Tetanustoxin
II.Mitt:Übertragung von Tetanusantikörpern mit

- Kolostralmilch auf das naugeronere fohlen und
aschlieBende aktive Immunisierung.
Arch. exp. Veterinarmed. 27, 245 - 262.
- 233 SCHUMACHER, H.B.J., A. LAMONT u. W.M. FIROR (1939);
The reaction of "tetanus-sensitive" and "tetanus-resistant"
animals to the injection of tetanai toxin into the spinal cord.
J. Immunol. 37, 425.
- 234 SCHWAB, M.E., u. H. THOENEN (1976);
Electron microscopic evidence for a transsynaptic migration
of tetanus toxin in spinal cord motoneurons: an electron
microscopic and morphometric study.
Brain Res. 105, 213 - 227.
- 235 SCHWAB, M.E., u. H. THOENEN (1977);
Selective trans-synaptic migration of tetanus toxin after
retrograde axonal transport in peripheral sympathetic nerves:
a comparison with nerve growth factor.
Brain Res. 122, 459 - 474.
- 236 SEEMULLER, H. (1943);
Uber Tetanus-Antitoxin bei schweizer Rindern.
Schweiz. Z. Pathol. Bakteriologie. 6, 120 - 124.
- 237 SEIB, U.C., B. HENSEL, H. WIEGAND u. H.H. WELHONER (1973);
Supporting evidence for a role of neural ascent of toxin
in the pathogenesis of general tetanus in cats.
Neunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 403 - 411.
- 238 SHERRINGTON, C.S. (1917);
Observations with antitenanus serum in the monkey.
Lancet. 2, 964 - 966.
- 239 SINGHI, S., u. P. SINGHI (1979);
Intrathecal ATS and high dosage diazepam in neonatal tetanus.
Arch. Dis. Child. 54 (8), 650 - 651.

- 240 SMITH, H.M.S. (1959);
Methocarbamol therapy in equine tetanus.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 134, 282.
- 241 SMITH, J.W.G. (1964);
Penicillin in prevention of tetanus.
Br.Med. J. 2, 1293 - 1296.
- 242 SMITH, J.W.G. (1966);
Intracerebral antitoxin in experimental tetanus.
Br. J. exp. Pathol. 47, 17 - 24.
- 243 SMITH, J.W.G. (1975);
Tetanus and its prevention.
Prog. Drug. Res. 19, 391 - 400.
- 244 SMITH, J.W.G., u. A.G. McIVER (1969);
Studies in experimental tetanus infection.
J. Med. Microbiol. 2, 385 - 393.
- 245 SMITH, J.W.G., u. A.G. McIVER (1975);
Growth of Clostridium tetani in vivo.
Prog. Drug. Res. 19, 384 - 390.
- 246 SMITH, W.H. (1953);
Mephenesin in the treatment od tetanus.
Br. Med. J. 1, 1090.
- 247 SPORRI, H. (1962);
Über die Wirkung des Succinylcholins auf den Blutkreislauf
und die Atmung beim Pferd.
Helv. Physiol. Acta. 20, 260 - 272.
- 248 STIRNEMANN (1966);
Tetanus.
in: M. SAGESSER (Hrsg.): Aktuelle Probleme der Chirurgie.
Verlag. Huber, Bern, Stuttgart, Bd. 2

- 249 STIRNEMANN, H., u. F. ROTH (1960);
Ruckblick auf 33 Tetanusfalle.
Klin. Wochenschr. 38, 626 - 634
- 250 STOCKEL, K., M. SCHWAB u. H. THOENEN (1975);
Comparison between the retrograde axonal transport of
nerve growth factor and tetanus toxin in motor, sensory
and adrenergic neurons.
Brain. Res. 99, 1 - 16
- 251 STOVER, H., D. TONGE u. A. VERNING (1977);
Accumulation of 125I-tetanus toxin at mouse end-plates
Pflugers Arch. ges. Physiol. 368, Suppl. R 31.
- 252 STOWE, C.M. (1955);
The curariform effects of succinylcholine in equine and
bovine species, preliminary report.
Cornell Vet. 45, 193 - 197.
- 253 STRUB, K.M. (1963);
Die Wirkung des Succinylcholins auf den Blutkreislauf und die
Atmung beim Pferd.
Zurich, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 254 TAIT, A.R. u. F.B. RYAN (1958);
Chlorpromazine in the treatment of tetanus in the horse.
Aust. vet. J. (Sept. 1957), 237 - 238.
- 255 TAKANO, K., K. KANDA, F. KIRCHNER, P. TERHAAR, B. TIEBERT
u. M. MIZOTE (1981);
Blocking effect of tetanus toxin on the excitatory synapse of
the motoneurone of spinal cord.
6th Int. Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fonsation Merieux, S. 83 - 89.

- 256 TAKANO, K., F. KIRCHNER, P. TERHAAR u. B. TIEBERT (1983);
Effect of tetanus toxin on the monosynaptic reflex.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 323, 217 - 220.
- 257 TAVERNOR, W.D. (1960);
The effect of succinylcholine chloride on the heart of
the horse: clinical and pathological aspects.
Vet. Rec. 72, 569 - 572.
- 258 TERPLAN, G. (1953);
Untersuchungen Uber das Vorkommen von Tetanusbazillen
im Darminhalt bei Tieren.
Munchen, Univ., Veterinarmed. Fak., Diss.
- 259 TOMITA, J.T., u. G.A. FEIGEN (1969);
Serological identification and physical-chemical properties
of the nonspasmogenic principle (NSP_ in tetanus toxin
Immunochem. 6, 421 - 435.
- 260 TOP, F.H., u. P.F. WEHRLE (1976);
Communicable and infectious diseases. 8th Ed.
C.V. Mosby Comp., Saint Lous, S. 688 - 701
- 261 TROUGHTON, S.E., G.N. GOULD u. J.A. ANDERSON (1955);
A report on the use of chlorpromazine hydrochloride in
domestic animals.
Vet.Rec. 67, 903 - 906.
- 262 TRUJILLO, M.J., A. CASTILLO, J.V. ESPANA, P. GUEVARA.
u. H. EGANEZ (1980);
Tetanus in the adult: intensive care and management experience
with 233 cases.
Crit. Care Med. 8 (7), 419 - 423.
- 263 TSENG, T. -C., u. S.C. WANG (1971);
Locus of action of centrally acting muscle relaxants,

diazepan and tybamate.

J. Pharmacol exp. Therapeut. 178 (2), 350 - 360.

- 264 TSUEDA, K., P. OLIVER u. R. RICHTER (1974);
Cardiovascular manifestations of tetanus.
Anesthesiol. 40, 588 - 592.
- 265 VAISHNAVA, H., R.K. GOYAL, C.N. NEOGY u. G.P. MATHUR (1966);
A controlled trial of antiserum in the treatment of tetanus.
Lancet 2, 1371 - 1373.
- 266 VAKIL, B.J. (1981);
Recent advances in tetanus therapy in developing countries.
6th int. Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 257 - 271.
- 267 VAKIL, B.J., B.S. SINGHAL, S.S. PANDYA u. P.F. IRANI (1975);
Cephalic tetanus.
Prog. Drug Res. 19, 443 - 451.
- 268 VAN HEYNINGEN, W.E. (1959 a);
The fixation of tetanus by nervous tissue.
J. gen Microbiol. 20, 291 - 300.
- 269 VAN HEYNINGEN, W.E. (1959 b);
Chemical assay of the tetanus toxin receptor in nervous tissue
J. Gen. Microbiol. 20, 301 - 309.
- 270 VAN HEYNINGEN, W.E. (1959 c);
Tentative identification of the tetanus toxin receptor in
nervous tissue.
J. gen. Microbiol. 20, 310 - 320.
- 271 VAN HEYNINGEN, W.E. (1973);
On the similarity of tetanus and cholera toxins.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 289 - 295.

- 272 VAN HENYNGEN, W.E. (1980);
Tetanus toxin.
Pharmacol. Ther. 11, 141 - 157.
- 273 VAN HEYNINGEN, W.E., u. P. MILLER (1961);
The fixation of tetanus toxin by ganglioside.
J. gen. Microbiol. 24, 107 - 119.
- 274 VAN HEYNINGEN, W.E., u. J. MELLANBY (1971);
Tetanus toxin.
in: S. KADIS, T.C. MONTIE u. S.J. AJL (Hrsg):
Microbial toxins.
Vol.II A Bacterial protein toxins.
Academic Press, New York, London, S. 69 - 108.
- 275 VAN HEYNINGEN, W.E., u. J. MELLANBY (1973);
A note on the specific fixation, specific deactivation and
non specific inactivation of bacterial toxins by gangliosides.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 297 - 302.
- 276 VERONESI, R. (1967 a);
Epidemiology of tetanus.
in: L. ECKMANN (Hrsg.): Principles on tetanus
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 43 - 48.
- 277 VERONESI, R. (1967 b);
Antibiotics versus antitetanus serum in the prevention of human
tetanus.
in: L. ECKMANN (Hrsg.) : Principles on tetanus.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, S. 417 - 421.
- 278 VERONESI, R., B. BIZZINI, R. FOCACCIA, A.L. COSCINA,
C.C. MAZZA, M.T. FOCACCIA, F. CARRARO u.
M.N. HONNINGMAN (1981);
Naturally acquired tetanus immunity: further evidence in
humans and animals from the Galapagos Island.

- 6rh int. Conf. on Tetanus, Dec. 1981, Lyon.
Fondation Merieux, S. 243 - 249.
- 279 VERONESI, R., u. R. FOCACCIA (1981);
The clinical picture.
in: R. VERONESI (Hrsg.): Tetanus- important new concepts.
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, S. 183 - 206.
- 280 VON DEWITZ, J.A. (1956);
Über das vorkommen von Tetanus-Antitoxin im Blutserum von
gesunden Rindern in verschiedenen Gegenden Niederbayerns unter
Berücksichtigung der örtlichen Bodenverhältnisse.
München, Univ., Veterinarmed, Fak., Diss.
- 281 WALLIS, A.S. (1963);
Some observations on the epidemiology of tetanus in cattle.
Vet. Rec. 75, 188 - 189.
- 282 WEBSTER, R.A., u. D.R. LAURENCE (1963);
The effect of antitoxin on fixed and free toxin in experimental
tetanus.
J. Pathol. Bacteriol. 86, 413 - 420.
- 283 WEISER, P., u. H. BUNTE (1965);
Über den Wandel des Tetanus.
Anaesthesist. 14, 236 - 242.
- 284 WEISER Y BUNTE (1965);
WILSON Y MILES (1975);
Med. Vet. y Salud Pública.
Schwabe Calvin 67.
- 285 WELLER, E. (1948);
Über die regionale Verschiedenheit des Tetanusvorkommens ihre
erklärung und Bedeutung für die Tetanusprophylaxe.
Dtsch. med. Wochenschr. 73, 228 - 231.

- 286 WELLHONER, H.H., B. HENSEL u. U.C. SEIB (1973 a);
Local tetanus in cats; neuropharmacokinetics of 125I-tetanus
toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 375 - 386.
- 287 WELLHONER, H.H., U.C. SEIB u. B. HENSEL (1973 b);
Local tetanus in cats: the influence of neuromuscular activity
on spinal distribution of 125I-labelled tetanus toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 276, 387 - 394.
- 288 WERNIG, A., H. STOVER u. D. TONGE (1977);
The labelling of motor endplates in skeletal muscle of mice
with 125I-tetanus toxin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 298, 37 - 42.
- 289 WESTHUES, M., u. R. FRITSCH (1961);
Die Narkose der Tiere.
Bd II Allgemeinnarkose.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg.
- 289-A WHO STATISTIC ANNUAL (1983).
- 290 WILSON, S., u. A. MILES (1975);
Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology
and immunity, 6th Ed.
Edward Arnold, Vol. 2, S. 2225 - 2257.
- 291 WINTZER, H.J., H.-D. KORBER u. U. HOLLAND (1975);
Zur Tetanusprophylaxe beim Pferd.
Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. 88, 181 - 183.
- 292 WRIGHT, G.P. (1955);
The neurotoxins of Clostridium botulinum and Clostridium
tetani.
Pharmacol. Rev. 7, 412 - 465.
- 293 ZACKS, S.I. u. M.F. SHEFF (1970);
Tetanism: Pathobiological aspect of the action of tetanus

toxin in the nervous system and skeletal muscle.
Neuroscience Res. 2, 209 - 287.

- 294 ZELLER, R. (1974);
Impfprophylaxe beim Pferd.
Fortschr. Veterinarmed Heft 20, 10. Kongreßbericht,
Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 150 -153.