

Tétanos tratado con perfusión continua de baclofeno intratecal

M. SOLSONA^a, G. MIRÓ^a, J.C. YÉBENES^a, X. BALANZÓ^a, J. ALMIRALL^a Y M. MAURI^b

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona. España.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica en nuestro país y constatar la ausencia de comunicaciones o artículos originales acerca del tratamiento con baclofeno intratecal para las formas generalizadas de tétanos, nuestro objetivo es dar a conocer dicho tratamiento, a través de la experiencia de un único caso clínico, con buen resultado. En relación con el caso, revisamos la farmacocinética y farmacodinamia del baclofeno y su posible utilidad en el tratamiento del tétanos.

PALABRAS CLAVE: tétanos, baclofeno, inyecciones intratecales.

TETANUS TREATED WITH CONTINUOUS BACLOFEN INTRATHECAL PERFUSION

After making a bibliographic search in our country and demonstrating the lack of original articles or communications on treatment with intrathecal baclofen for the generalized forms of tetanus, our objective is to present this treatment based on the successful experience of one clinical case. In relationship to the case, we review baclofen pharmacokinetic and pharmacodynamic effects and its possible utility in the treatment of tetanus.

KEY WORDS: tetanus, intrathecal injections, baclofen.

Correspondencia: Dr. M. Solsona Perlasia.
Carretera de Cirera, s/n.
08304 Mataró, Barcelona.
Correo electrónico: msolsona@csdm.es

Manuscrito aceptado el 27-XI-2006.

INTRODUCCIÓN

El tétanos es infrecuente en nuestro medio gracias a los programas de vacunación y las condiciones socioeconómicas e higiénicas. De todos modos, continúan apareciendo casos que obligan a actualizar los conocimientos sobre esta enfermedad. Cada vez somos menos los especialistas médicos que hemos tratado este tipo de pacientes. En el año 2003 se declararon en España 24 casos de tétanos (0,06 casos notificados por 100.000 habitantes)¹. Aunque la puerta de entrada más común es una herida en las extremidades inferiores, también se produce por infecciones uterinas en el puerperio o postaborto, o por inyecciones intramusculares o intravenosas. El *Clostridium tetani* es un bacilo anaerobio estricto grampositivo. La tetanospasmina produce la inhibición presináptica de la liberación del GABA, lo que provoca el tétanos clínico. Esta toxina llega al sistema nervioso central (SNC), en mayor medida, por vía axonal retrógrada hasta los cuerpos neuronales de tronco encefálico y la médula espinal, donde ejerce su principal acción patogénica. Difunde hasta las terminaciones sinápticas de las neuronas descendentes GABAérgicas, impidiendo la liberación del neurotransmisor, dejando a las motoneuronas sin inhibición. Esto provoca la rigidez y los espasmos musculares. Si la cantidad de toxina es grande, ésta puede diseminarse por vía hematológica y linfática y producir el tétanos generalizado, que es la forma más común y grave de la enfermedad. Si la cantidad es menor, solo se disemina por vía neural, pudiendo ocasionar una enfermedad muscular localizada. La afectación del sistema nervioso autónomo se manifiesta como un estado hipersimpático inducido por la falta de inhibición de la liberación suprarrenal de catecolaminas. La duración de la actividad de la toxina varía de 2 a 3 semanas, por lo que la enfermedad puede progresar durante ese tiempo. En la fase

de convalecencia, de 3 a 6 semanas, la recuperación suele ser total, aunque requiere de intensa fisioterapia y de psicoterapia de apoyo.

Desde hace algunos años se ha propuesto la utilización del baclofeno intratecal para conseguir un mejor control de la rigidez y espasticidad, características de la enfermedad, y reducir así las necesidades de benzodiacepinas y bloqueadores neuromusculares, así como las necesidades de ventilación mecánica, esperándose una reducción de la mortalidad, así como de las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica e inmovilidad propias de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)²⁻⁸.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un hombre de 77 años consultó en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital por clínica de 48 horas de evolución de disfagia, dificultad para los movimientos y dolor en la extremidad superior izquierda. La exploración neurológica fue normal, excepto por la presencia de trismos e hiperreflexia en el brazo izquierdo. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) craneal para descartar accidente cerebrovascular isquémico agudo, en la que se apreciaron infartos lacunares antiguos. El paciente refería un antecedente de herida incisa producida por un cristal en la mano izquierda 15 días antes, habiendo rechazado la profilaxis antitetánica. La herida estaba cicatrizada y sin signos de infección. Ingresó en planta de hospitalización convencional con el diagnóstico de tétanos y se administraron vacuna y gammaglobulina antitetánicas, así como tratamiento antibiótico con penicilina. Ya al ingreso, el paciente presentó taquicardia e hipertensión arterial y se inició un tratamiento con clonidina y morfina en perfusión intravenosa. A pesar de recibir tratamiento con midazolam en perfusión intravenosa, presentó espasmos musculares generalizados y rigidez dolorosa en las 4 extremidades, aunque de predominio en extremidades inferiores. Al tercer día se hizo una revisión quirúrgica de la herida en la mano izquierda, sin obtenerse evidencia de la presencia de cuerpos extraños ni signos de sobreinfección. Debido al empeoramiento de la clínica, el paciente ingresó en la UCI. Ante la persistencia de las crisis de espasticidad generalizada se decidió realizar una traqueotomía percutánea, ventilación mecánica y tratamiento intratecal con baclofeno como se describe a continuación. Se colocó un catéter intradural a nivel L3-L4 con aguja de Tuohy de 18G, tunelizado hacia la fosa renal derecha. Se administró una dosis de 25 mcg de baclofeno sin observarse respuesta alguna, por lo que se repitió una segunda dosis, apreciándose una ligera mejoría de la rigidez muscular. Se valoró como respuesta positiva y se inició perfusión continua intratecal con una dosis inicial de 20 µg/hora. Se fue incrementando la velocidad de infusión hasta observarse la práctica desaparición de la rigidez y las crisis espasmódicas, alcanzando una dosis máxima de 66,6 µg/hora, que se mantuvo durante 17 días. Dicho tratamiento permitió disminuir

la dosis de midazolam hasta retirarla, pudiendo mantener al paciente vigil con ventilación espontánea con presión soporte, confortable y sin dolor. Al retirar el baclofeno presentó un ligero empeoramiento clínico, con reaparición de la rigidez y crisis de espasmos musculares de leve intensidad, que obligaron a reinstaurar la perfusión de midazolam con buena respuesta y que cedieron al tercer día. El tratamiento antibiótico con penicilina G sódica se mantuvo 10 días. Durante su evolución presentó como complicaciones neumonía asociada a ventilación mecánica, con un bacilo gramnegativo en la tinción del aspirado traqueal simple y cultivos negativos. Se trató con ceftazidima y amikacina con buena evolución. Se analizó el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se cultivó en el momento de la retirada del catéter, sin apreciarse colonización ni infección. El cultivo de la punta del catéter intratecal también fue negativo.

Se inició la rehabilitación neuromuscular a los 23 días de ingreso en la UCI. Se decanuló sin incidencias a los 26 días. Desapareció la disfagia y se inició una dieta oral a los 27 días. Fue dado de alta de la UCI a los 30 días. Finalmente fue dado de alta a domicilio.

DISCUSIÓN

El tétanos es una enfermedad grave, todavía mortal en un porcentaje alto de casos, y con un arsenal terapéutico muy limitado. En las formas más graves y generalizadas la mortalidad alcanza el 30%. La herida o puerta de entrada debe desbridarse ampliamente. El tratamiento antibiótico durante 7 a 10 días se suele realizar con penicilina, aunque el metronidazol la está desplazando como primera elección. La penicilina actúa de forma competitiva antagonizando al GABA, efecto sinérgico con la toxina. Existen estudios comparativos entre penicilina y metronidazol que mostraron una reducción de la mortalidad en un grupo tratado con metronidazol (7% comparado con 24%)^{9,10}. Hay que tener en cuenta la posibilidad de infección mixta en la puerta de entrada. Las terapias de soporte y neutralización de la toxina circulante, así como la prevención y tratamiento de las potenciales complicaciones son fundamentales para su manejo. La profilaxis de la trombosis venosa profunda es especialmente importante. La inmunoglobulina antitetánica se administra en dosis de 250-500 UI intramuscular. La vacunación con el toxoide tetánico debe hacerse en el momento del diagnóstico, a las 4-6 semanas, y al año. El tétanos no confiere inmunidad. Las benzodiacepinas son la base del tratamiento sintomático, y a veces es necesario asociar relajantes musculares. Las alteraciones disautonómicas suelen controlarse con morfina o clonidina. También son ampliamente recomendados el labetalol y el sulfato de magnesio¹¹. Los pacientes con formas generalizadas deben ser tratados en las UCI. La traqueotomía debe hacerse de forma precoz.

Recientemente, otras opciones terapéuticas se han probado para mejorar el manejo y el pronóstico de

estos pacientes. El baclofeno intratecal es la opción más novedosa. Es un agonista de los receptores GABAérgicos que inhibe la eliminación presináptica de acetilcolina, lo que se traduce en un efecto antiespasmódico. Se utiliza con frecuencia en las enfermedades neurológicas espasmódicas. Al no atravesar la barrera hematoencefálica, es necesaria su administración intratecal para el tratamiento de los enfermos de tétanos. La retirada brusca puede reagudizar la espasticidad, por lo que se deben reducir las dosis de forma escalonada. Sus efectos secundarios son antagonizados con el flumacenoilo. La somnolencia, debilidad, vértigos, náuseas, confusión e hipotensión son algunos de sus efectos secundarios. La forma más habitual de administrar el baclofeno es en perfusión continua intratecal, aunque existen trabajos con tratamientos intermitentes. La administración continua se describe en nuestro caso, tal y como propone Santos et al². No deben utilizarse dosis superiores a 2 mg/día. La dosis inicial suele ser 20 µg/hora y se aumenta hasta conseguir el efecto deseado de forma progresiva a intervalos de 4-8 horas con incrementos de la velocidad de infusión del orden de 8-10 µg/hora. La duración del tratamiento suele ser de 3 semanas. Puede ser necesario mantener el tratamiento con benzodiazepinas e incluso con relajantes musculares. El riesgo de infección que supone un catéter de tan larga permanencia en el espacio subaracnoideo debe ser tenido en cuenta. En la serie de Santos et al² se colonizaron 8 de 22 catéteres utilizados, pero en ningún caso hubo signos de infección en el análisis del LCR. Recientemente se ha descrito la mejoría en la evolución clínica de los enfermos tratados con inmunoglobulina antitetánica por vía intratecal, en comparación con la vía intramuscular¹².

En nuestro caso, el tratamiento con baclofeno intratecal ha sido una nueva estrategia terapéutica, con buenos resultados. Es difícil realizar ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, con muestras suficientes, aunque serían de gran utilidad para determinar su potencial beneficio en el paciente con tétanos grave, así como sus riesgos y complicaciones.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos al Dr. António Mota-Miranda, del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital

S. Joao y Escuela de Medicina, Alameda Professor Hernani Monteiro, Porto, Portugal, por su colaboración desinteresada y su ayuda en el tratamiento del caso clínico presentado.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Área de vigilancia de la Salud Pública. Situación de Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2003.
2. Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, Gomes A, Correia J, Marçal N. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis*. 2004;38:321-8.
3. Muller H, Borner U, Zierski J, Hempelmann G. Intrathecal baclofen in tetanus. *Lancet*. 1986;1:317-8.
4. Dressnandt J, Konstanzer A, Weinzierl FX, Pfab R, Klingelhofer J. Intrathecal baclofen in tetanus: four cases and a review of reported cases. *Intensive Care Med*. 1997;23:896-902.
5. Demaziere J, Saissy JM, Vitris M, Seck M, Marcoux L, Ndiaye M. Intermittent intrathecal baclofen for severe tetanus. *Lancet*. 1991;337:427.
6. Muller H, Borner U, Zierski J, Hempelmann G. Intrathecal baclofen for treatment of tetanus-induced spasticity. *Anesthesiology*. 1987;66:76-9.
7. Saissy JM, Demaziere J, Vitris M, Seck M, Marcoux L, Gaye M, et al. Treatment of severe tetanus by intrathecal injections of baclofen without artificial ventilation. *Intensive Care Med*. 1992;18:241-4.
8. Engrand N, Guerot E, Rouamba A, Vilain G. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. *Anesthesiology*. 1999; 90:1773-6.
9. Ahmadisyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *BMJ*. 1985;291:648-50.
10. Yen LM, Dao LM, Day NPJ. Management of tetanus: a comparison of penicillin and metronidazole. Presentado en: Symposium of Antimicrobial Resistance in southern Vietnam. 1997.
11. Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, Thuy TT, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1436-43.
12. Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ*. 2004;328:615.