

Reyes Gómez, Ulises^{1,2}
 Montaña Avilán, Alondra³
 García Cambero, Carolina³
 Hernández García, Miguel Antonio³
 Reyes Hernández, Katy Lizeth⁴
 Ayuzo del Valle, Cipatli^{2,5}

Tétanos en niños: nuevas perspectivas y enfoques actualizados

Tetanus in children: new perspectives and updated approaches

Fecha de aceptación: octubre 2023

Resumen

El tétanos es una enfermedad grave y potencialmente mortal causada por una exotoxina llamada tetanospasmina producida por algunas cepas de *Clostridium tetani*. Éste es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, no encapsulado. Los indicios distintivos del tétanos emergen a través de una serie de manifestaciones, inicialmente se presentan contracciones en los músculos faciales, lo que lleva al trismus, donde la mandíbula inferior se bloquea y da una expresión facial conocida como "risa sardónica". A estos primeros signos le siguen contracciones en los músculos de la espalda, que generan una postura arqueada llamada opistótonos. Finalmente se desencadenan convulsiones repentinas y generalizadas conocidas como espasmos tetánicos. Cualquier persona, independientemente de su edad, puede contraer el tétanos. No obstante, la enfermedad adquiere una gravedad particular en los recién nacidos y en los ancianos que no han sido inmunizados con vacunas que contienen toxoides tetánicos (VCTT) o que tienen esquemas de vacunación incompletos. El hábitat natural de *Clostridium tetani* es la tierra. Las esporas tienen una amplia distribución en el suelo, el tubo digestivo, las heces de caballos, ovejas, ganado, perros, gatos, ratas, cobayos, pollos y seres humanos, predominantemente en zonas agrícolas de clima cálido y húmedo. La tierra tratada con estiércol puede contener grandes cantidades de esporas. Se presenta una revisión básica dirigida a médicos de primer contacto para apoyo en la práctica de la atención primaria, resaltando la difusión y aplicación de los esquemas de vacunaciones completas y específicas en todas las edades, pero principalmente en niños.

Palabras clave: *Clostridium tetani*, tétanos, vacunación, prevención primaria, niños.

Abstract

Tetanus is a severe and potentially fatal disease caused by the exotoxin tetanospasmin, produced by certain strains of *Clostridium tetani*. *C. tetani* is a gram-positive, non-encapsulated, strictly anaerobic bacillus. The natural habitat of *Clostridium tetani* is the soil. The spores have a wide distribution in the soil, the digestive tract, the feces of horses, sheep, cattle, dogs, cats, guinea pigs, chickens, and humans, predominantly in warm and humid agricultural areas. Soil treated with manure can contain significant spores quantities. Clinical manifestation include facial muscles contractions, leading to trismus, where the lower jaw locks, and giving rise to a facial expression recognized as a "sardonic grin". These initial signs are followed by contractions in the back muscles, resulting in an arched posture referred to as opisthotonos. Finally, sudden and generalized convulsions, known as tetanic spasms, are triggered. Any individual is at risk of acquiring tetanus, but is more frequent and severe in newborns and elderly adults who have incomplete or have not been received tetanus toxoid vaccination. This serves as a fundamental review that every primary care physician should know and implement, focusing on comprehensive and specific vaccination strategies for all age groups, but particularly in children.

Keywords: *Clostridium tetani*, tetanus, immunization, children.

¹ Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

² Academia Mexicana de Pediatría

³ Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP)

⁴ Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Central "Dr. Ignacio

Morones Prieto", San Luis Potosí

⁵ Instituto de Pediatría, Tecnológico de Monterrey

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

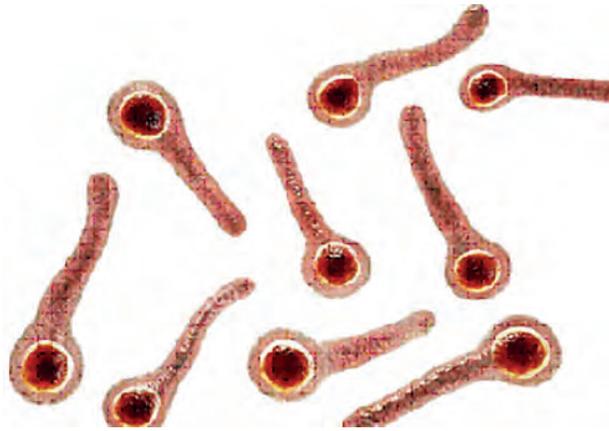
Calle Vista Hermosa 335-3, Colonia Jardín, San Luis Potosí

Dirección electrónica: reyes_gu@yahoo.com

Introducción

Clostridium tetani, un bacilo gram positivo anaerobio estricto formador de esporas, se erige como una entidad patogénica destacada en el ámbito de las enfermedades infecciosas pediátricas. Este microorganismo produce exotoxinas potentes, conocidas como tetanolisina y tetanospasmina.¹ Su presencia está ampliamente distribuida en el entorno, encuentra refugio en el tracto gastrointestinal de los mamíferos o, de forma alternativa, habita el suelo enriquecido con las heces de estas criaturas. La bacteria puede ingresar al cuerpo humano a través de heridas o, en su forma neonatal, mediante el cordón umbilical. Clínicamente, las toxinas ejercen su influencia al perturbar los reflejos espinales inhibitorios, lo que lleva a una elevación de los estímulos excitatorios. Esto da lugar a un aumento en el tono muscular y a espasmos dolorosos, que representan las manifestaciones cardinales del tétanos.² A pesar de que es una enfermedad prevenible mediante la inmunización, la carga del tétanos persiste como un recordatorio elocuente de los desafíos planteados por la infraestructura de atención médica insuficiente en las naciones en desarrollo. En regiones industrializadas, los casos de tétanos han experimentado una reducción gracias a estrategias efectivas de vacunación.³ No obstante, la enfermedad sigue siendo una preocupación de salud pública en países en desarrollo, donde los mecanismos de vigilancia pueden ser limitados. En este artículo profundizamos en la minuciosa interacción entre *Clostridium tetani* y la patogénesis del tétanos en niños. Nuestra exploración abarca las características detalladas de la bacteria, los modos de transmisión, las manifestaciones clínicas y los esfuerzos en curso para mitigar su impacto mediante iniciativas de vacunación. Al arrojar luz sobre estos aspectos, nuestro objetivo es mejorar la comprensión del tétanos en el manejo de enfermedades infecciosas pediátricas y contribuir al amplio debate sobre los desafíos de la salud global.

Figura 1.
Morfología de *C. tetani*



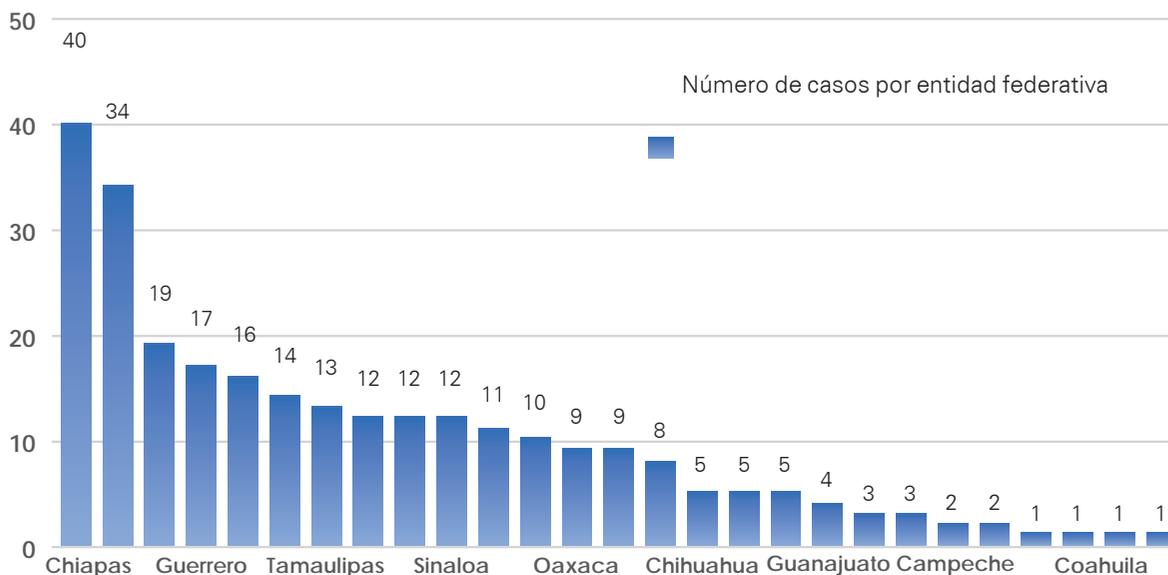
Epidemiología

En 2015 se notificó un total de 10 301 casos de tétanos, incluidos 3 551 en neonatales, a través del formulario conjunto de notificación de la OMS/UNICEF que demostró los bajos índices en la comunicación de casos de tétanos y la incertidumbre sobre la verdadera incidencia de la enfermedad. La región de las Américas ha eliminado el tétanos materno y neonatal, una enfermedad que solía causar la muerte de más de 10 mil recién nacidos al año en los países y territorios del continente.^{1,2} De acuerdo con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todavía hay 14 países que no han podido erradicar el tétanos. En México, durante el periodo de 1990 a 2016 se han presentado 1 762 casos de tétanos en adultos. La tasa de incidencia se ha mantenido por debajo de un caso por cada 100 mil habitantes.³

Una revisión de la estadística nacional en México durante los últimos 10 años, de 2012 al 2022, reportó un total de 269 casos de tétanos en todos los grupos etarios,

Gráfica 1.

Casos de tétanos reportados en México de 2012 a 2022 por entidad federativa. Los estados de Aguascalientes, Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo y Zacatecas no reportaron casos

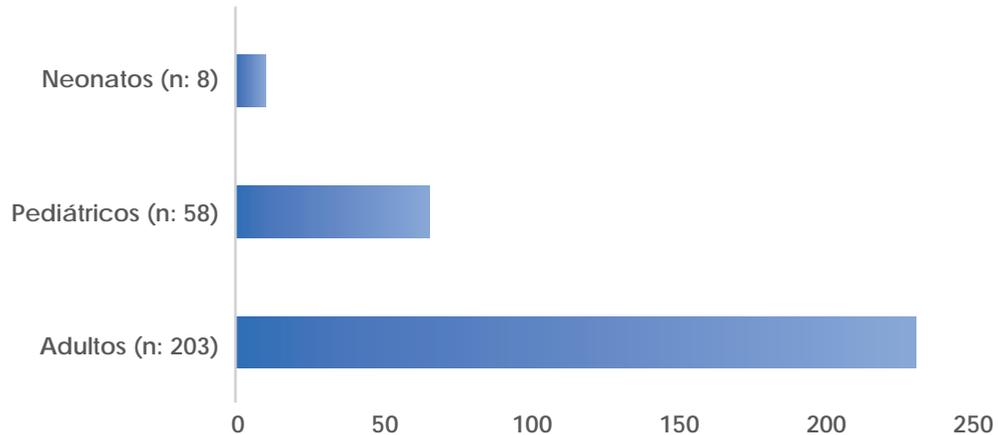


de los cuales 45 casos corresponden al sexo femenino y 224 al masculino, con una relación 4:1. Los estados con mayor número de casos fueron Chiapas, seguido por Veracruz y Tabasco (gráfica 1).

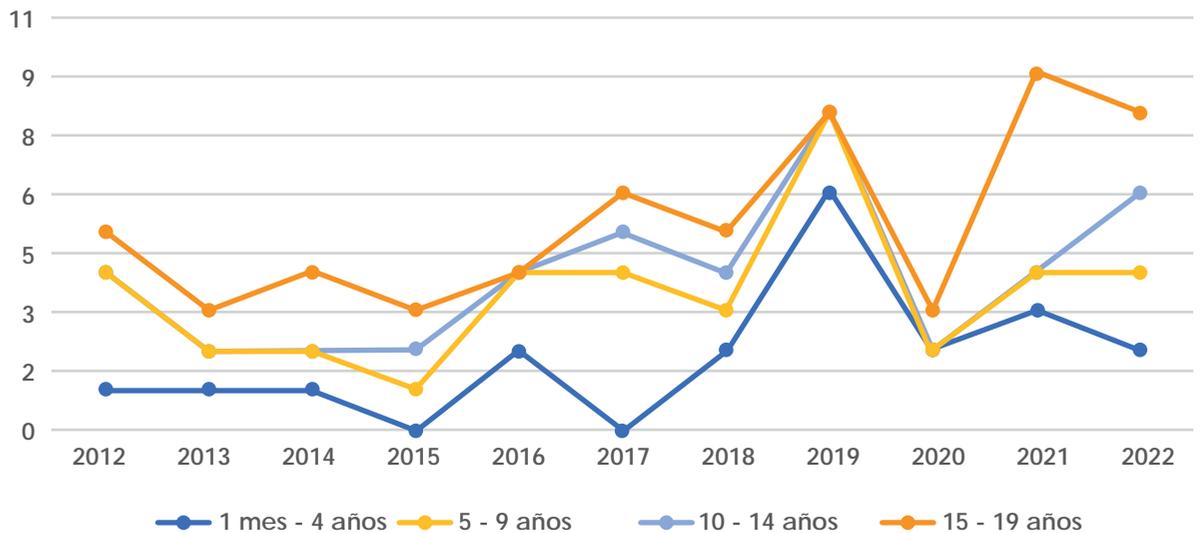
Del total de casos reportados, ocho corresponden a tétanos neonatal, mientras que 58 fueron en pacientes pediátricos entre un mes a 19 años (gráfica 2).

Durante el análisis de la tendencia secular del tétanos en edad pediátrica se observó un aumento en los últimos cuatro años. El año con mayor número de casos reportados fue 2021 con nueve casos. Distribución de los grupos etarios en función del tiempo. Total de casos 58 (gráfica 3).⁴

Gráfica 2.
Casos de tétanos reportados en México de 2012 a 2022 por grupo etario



Gráfica 3.
Tendencia secular de tétanos en edad pediátrica en México, 2012-2022



Agente

Clostridium tetani desarrolla una espora terminal que le da el aspecto de palillo de tambor. El periodo de incubación es de cuatro a 21 días. Este microorganismo es sensible al calor y no puede sobrevivir en presencia de oxígeno, en contraste, las esporas son muy resistentes a temperaturas altas, la desecación y los antisépticos convencionales. El *Clostridium tetani* produce una neurotoxina muy potente que se conforma de una metaloproteínasa de matriz dependiente de zinc, una categoría que abarca un grupo diverso de enzimas que van desde los constituyentes celulares humanos normales

necesarios para la remodelación celular, hasta las exotoxinas de otros microorganismos como *Bacteroides fragilis*.

Mecanismos de transmisión

Es la única enfermedad prevenible por vacunación que es infecciosa pero no contagiosa de persona a persona. La transmisión se lleva a cabo debido a la contaminación de las heridas, ya sea de forma aparente o no. La herida puede ser mayor o menor, no obstante, en años recientes una mayor proporción de casos de tétanos tenían heridas menores, quizá porque las heridas graves tienen mayores

probabilidades de ser manejadas de forma adecuada (figura 2) Las condiciones adecuadas para la inoculación de *C. tetani* en personas que presentan heridas punzantes sucias es la ausencia de anticuerpos protectores en el huésped, isquemia localizada y tejido desvitalizado.

Figura 2.
Imagen de herida penetrante profunda, autorizada por el paciente para fines de esta revista



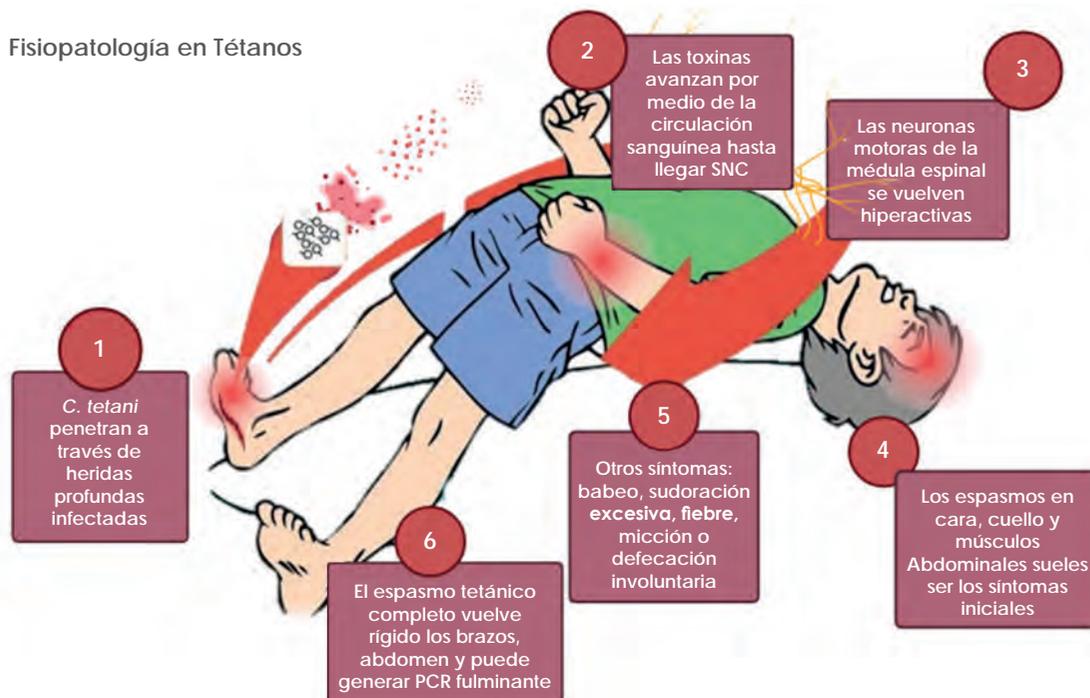
Otros mecanismos de lesión pueden ser quemaduras, heridas por aplastamiento o por herramientas oxidadas, otitis media, infección dental, mordedura de animales y cirugía electiva. También se incluyen tatuajes, perforaciones corporales y el uso de drogas por vía parenteral.

Fisiopatología

En general *C. tetani* penetra en el organismo a través de heridas o pequeñas abrasiones, aprovechando condiciones anaeróbicas. Tras la introducción, esta bacteria se convierte en una forma vegetativa a manera de bastón y genera la toxina metaloproteasa (conocida como tetanoespasmina). Una vez que alcanza la médula espinal y el tronco encefálico mediante transporte axonal retrógrado dentro de las neuronas motoras, la toxina tetánica es secretada y penetra en las interneuronas inhibitorias adyacentes. Allí ejerce su acción de escisión sobre las proteínas de membrana relacionadas con la neuroexocitosis, bloqueando así la neurotransmisión. Esto resulta en la inactivación de la neurotransmisión inhibitoria, que normalmente modula las células del asta anterior y la contracción muscular. Como resultado de esta pérdida de inhibición (conocida como desinhibición), las células del asta anterior y las neuronas autónomas se desajustan, desencadenando un aumento en el tono muscular, espasmos dolorosos y una amplia inestabilidad autónoma.

La rigidez muscular en el tétanos se origina mediante un mecanismo complejo que involucra varios procesos interconectados. Por un lado, se observa un aumento en la tasa de activación en reposo de las neuronas motoras desinhibidas, en combinación con la falta de inhibición en las respuestas motoras reflejas a los estímulos sensoriales aferentes. Además, la falta de control neuronal sobre la liberación suprarrenal de catecolaminas, inducida por la toxina del tétanos, da lugar a un estado parasimpático. Dicho estado se manifiesta en forma de sudoración, taquicardia e hipertensión. En conjunto, estas complejas interacciones conforman el cuadro de rigidez muscular y los síntomas.

Figura 3.
Representación de la fisiopatología en el tétanos. Imagen realizada por la doctora Ximena Flores para fines de esta publicación



Manifestaciones clínicas

Éstas se producen cuando la toxina tetánica interfiere con la liberación de neurotransmisores bloqueando los impulsos inhibidores, lo que conduce a la contracción y el espasmo muscular sin oposición que ocurren con frecuencia y duran varios minutos.⁶ Pueden ocurrir convulsiones y el sistema nervioso autónomo también puede verse afectado.^{7,8}

En el tétanos se describen cuatro presentaciones clínicas: neonatal, localizada, cefálica y generalizada. El tipo más común es el tétanos generalizado, que corresponde a más de 80% de los casos notificados. La enfermedad se suele presentar con un patrón descendente o cefalocaudal.⁵

La definición de caso de tétanos no neonatal de la OMS requiere la presencia de trismus (risa sardónica) o contracciones musculares dolorosas junto con antecedentes de una herida o lesión.⁹

El primer signo es el trismus o trismo, seguido de rigidez del cuello, dificultad para tragar y rigidez de los músculos abdominales (figura 4). Otros síntomas incluyen fiebre, sudoración, presión arterial elevada y frecuencia cardíaca rápida episódica.

Figura 4.

Signo de trismus y opistótonos en un paciente con tétanos. Imagen autorizada por familiares para fines de esta publicación



Las principales complicaciones son disfunción autonómica, rabdomiólisis, convulsiones, fracturas múltiples, neumonías por aspiración, laringoespasma, falla multi-orgánica y muerte.

El tétanos localizado es una forma poco común de la enfermedad en la que los pacientes tienen una contracción persistente de los músculos limitada en la misma área anatómica de la lesión. Estas contracciones pueden persistir durante muchas semanas antes de desaparecer gradualmente.

El tétanos cefálico es una forma rara de la enfermedad, que ocurre ocasionalmente con otitis media en la que está presente *C. tetani* en la microbiota del oído medio o después de lesiones en la cabeza. Hay daño de los nervios craneales, especialmente en el área facial.⁹

El tétanos neonatal es una forma de tétanos generalizado. Ocurre en bebés que nacen sin inmunidad pasiva protectora porque la madre no es inmune. Suele ocurrir a través de la infección del muñón umbilical, particularmente cuando el muñón se corta con un instrumento no estéril. Los síntomas suelen aparecer de tres a 14 días después del nacimiento, con un promedio de siete días. La definición de caso de tétanos neonatal de la OMS es la pérdida de la succión y el llanto entre tres y 28 días después del nacimiento, junto con el desarrollo de rigidez o espasmos en un bebé con succión normal y llanto en los primeros dos días después del nacimiento.⁸

Diagnóstico

Es clínico y no depende de la confirmación bacteriológica, dado que *C. tetani* se recupera de la herida sólo en 30% de los casos y puede ser aislado en pacientes que no tienen tétanos. Los análisis rutinarios suelen ser normales, aunque se puede observar leucocitosis secundaria a infección bacteriana en la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos sostenidos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal, al igual que el electroencefalograma y el electrocardiograma.¹⁰

Diagnóstico diferencial

El tétanos generalizado en su plena expresión no puede confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo se puede deber a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental. Tras la mordedura de un animal puede producir rabia o tétanos, la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La intoxicación por estricnina puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, rara vez produce trismus y, a diferencia del tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. Asimismo, reacciones distónicas a fármacos como metoclopramida. La hipocalcemia puede producir tetania, que se caracteriza por espasmos laríngeos y carpopedales, pero sin trismo.¹¹

Tratamiento

Las medidas de soporte vital son sumamente importantes en un ambiente oscuro y aislado. El paciente debe mantenerse sedado y protegido contra ruidos y contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos.

El papel de los antibióticos en tétanos se sigue analizando. El metronidazol es el antibiótico de elección, mejora la supervivencia, acorta el tiempo de hospitalización y disminuye la evolución de la enfermedad. Se debe iniciar en fases tempranas durante las primeras 24 horas, en dosis de 30 mg/kg/día/6 hrs *iv* u oral, máximo 4 g/día. La penicilina G parenteral es una alternativa en dosis 100 000U/kg/día/4-6 horas, máximo 12 millones de U/día. El tiempo de administración se podrá prolongar de 10 a 14 días.^{1,12}

Manejo de la herida

Las heridas abiertas, contaminadas con suciedad, heces, tierra o saliva (por ejemplo, mordeduras de animales), las punciones y las heridas que contienen tejido desvitalizado, incluidas las heridas necróticas o gangrenosas, las lesiones por congelación, aplastamiento y avulsión, así como las quemaduras son particularmente propicias para la infección por *C. tetani*.

Las heridas con tejido desvitalizado se deben desbridar y eliminar la suciedad. No es necesario ni adecuado desbridar las heridas punzantes de forma extensa.

La profilaxis con antibióticos no es una práctica útil, la inmunización adecuada es la medida más importante.

La necesidad de inmunización activa e inmunización pasiva depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente.^{10,12}

Medidas de atención primaria

- **Promoción de la salud:** la inmunización adecuada, completa y oportuna juega el papel más importante. En las personas con heridas contaminadas o mayores, éstas deben limpiarse eliminando el tejido necrótico y material extraño
- **Protección específica:** la inmunoglobulina tetánica (TIG) se recomienda para las personas con tétanos, sin embargo, sólo ayuda a eliminar la toxina tetánica libre, no actúa sobre aquella que ya se unió a las terminaciones nerviosas. Se recomienda una sola dosis intramuscular de 3 000 a 5 000 UI para niños y adultos, infiltrando parte de la dosis en la herida
- **La inmunoglobulina intravenosa (IVIg)** contiene antitoxina tetánica y es posible utilizarla si no hay TIG disponible
- **Vacunación:** el toxoide tetánico se produjo por primera vez en 1924, durante la segunda Guerra Mundial, desde entonces se emplea en todo el mundo. La vacunación masiva en México se implementó en 1973 mediante el Programa Nacional de Inmunizaciones en el que se incluyó por primera vez el toxoide tetánico, además de otras cuatro vacunas (BCG, sabin, DPT, antisarampión y toxoide tetánico)^{3,10}

A pesar de las estrategias nacionales de vacunación, se observó una disminución de las coberturas en aproximadamente 40% durante 2020 debido a la pandemia de COVID-19.¹³

Toxoide tetánico

El toxoide tetánico se prepara tratando la toxina con formaldehído, y existen dos tipos: adsorbido, que se precipita con sal de aluminio, y el fluido. Aunque sus tasas de seroconversión

son iguales, se prefiere el toxoide adsorbido porque la respuesta de antitoxina alcanza títulos mayores y permanece por más tiempo que la que se logra con el toxoide líquido. En ocasiones la potencia del toxoide se confunde con las unidades Lf, o unidades de floculación, está establecido que una Lf es la cantidad necesaria para aglutinar una unidad de antitoxina, por lo que estas unidades son una medida de la cantidad de toxoide, no de su potencia para inducir protección.

El toxoide tetánico se puede obtener como una sola preparación antigénica, combinada con difteria como TD pediátrica o Td adulto, y con el toxoide y la vacuna acelular de pertussis como Tdap.

Las formulaciones pediátricas (TD y Tdap) contienen una cantidad similar de toxoide tetánico como Td adulto, pero contiene tres a cuatro veces más toxoide diftérico. Los niños menores de siete años deben recibir TD o Tdap pediátricas. Las personas de siete años en adelante deben recibir la fórmula para adultos (Td adulto), incluso si no completaron la serie Tdap o TD pediátrica.¹²

Para una protección de por vida, la OMS recomienda la administración de seis dosis (tres dosis primarias más tres de refuerzo) de vacuna contra el tétanos. La serie primaria debe comenzar con la primera dosis a las seis semanas de edad, y las posteriores a intervalos mínimos de cuatro semanas. De preferencia, las tres dosis de refuerzo se deben administrar durante el segundo año de vida (12-23 meses), a los 4-7 años y a los 9-15. Lo ideal es que haya un intervalo de al menos cuatro años entre las dosis de refuerzo.¹⁴

Hay muchos tipos de vacunas utilizadas para proteger contra el tétanos. Todas ellas se combinan con vacunas contra otras enfermedades:

- Vacunas contra la difteria y el tétanos (DT)
- Vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP)
- Vacunas contra el tétanos y la difteria (Td)
- Vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (Tdap)

Inmunogenicidad de la vacuna

Después de una serie primaria administrada de la manera apropiada, la gran mayoría de las personas desarrolla un nivel protector de antitoxina (>0.01 UI/ml). Los niveles decaen con el tiempo y se acercan al mínimo 10 años después de la última dosis, por lo que se recomienda aplicar dosis adicionales de refuerzo posterior a este lapso. La enfermedad de tétanos no confiere inmunidad debido a la pequeña cantidad de toxina que se requiere para producir la enfermedad. Las personas que se recuperan de este padecimiento deben iniciar y completar la inmunización activa con toxoide tetánico durante la convalecencia.¹⁰

El tétanos es una enfermedad que se previene mediante la vacunación. Aun cuando la inmunización activa comienza en la etapa lactante y continúa en la edad preescolar, debe tener continuidad hasta la adolescencia y en la edad adulta con los refuerzos que tienen la misma importancia que las series primarias.

La vacunación es una medida fundamental para garantizar un futuro saludable para la población, prevenir enfermedades y promover una sociedad resistente a las amenazas infecciosas.

Figura 5.
Esquema nacional de vacunación 2023



Esquema de vacunación para tétanos, menores de 6 años	
Vacuna	Edad de aplicación
Hexavalente (DpAT + VPI + Hib + HepB)	1ª dosis: 2 meses
	2ª dosis: 4 meses
	3ª dosis: 6 meses
	4ª dosis: 18 meses
DPT	Refuerzo: 4 años
Cartilla Nacional Salud, Niñas y Niños 0-9 años 2023	

Nueva información sobre *Clostridium tetani*. A pesar de que el gen de la toxina tetánica (TENT) se clonó y secuenció desde 1986, se encontró que la actividad de la metaloproteasa y su transporte retrógrado axonal es el que afecta al sistema nervioso central, hasta ahora se tenía poca información sobre la heterogeneidad de las cepas de *C. tetani*. En un estudio de secuenciación realizado en 2019 en el Instituto Pasteur, se presentaron las secuencias del genoma de 43 cepas *tetani* aisladas entre 1949 y 2020 de diferentes localidades. Los análisis revelaron que la población de *C. tetani* se distribuye en dos clados filogenéticos según tiempo y ubicación geográfica. En general se encontró que *Clostridium tetani* no ha presentado gran diversificación a lo largo del tiempo, los cambios tienen poco impacto y ha mantenido sus factores de virulencia casi intactos a través del tiempo en comparación con la cepa inicial denominada

cepa Harvard (clado 1A).¹⁵⁻¹⁶ La secuenciación del genoma completo y la determinación de las rutas metabólicas de *C. tetani* mostraron un metabolismo orientado hacia la asimilación de aminoácidos, con muchas enzimas dedicadas al transporte y degradación de aminoácidos, lo cual es común para las bacterias patógenas.¹⁷

Actualmente los fabricantes de vacunas utilizan la toxina tetánica producida por la fermentación de *Clostridium tetani* en medios complejos (Mueller & Miller), estos componentes derivados de fuentes animales dan una variabilidad potencial en los cultivos. Para lograr una fermentación replicable y evitar reacciones alérgicas de compuestos de origen animal, nuevos estudios han intentado cambiar los medios de cultivo sin afectar los títulos de toxinas, sin embargo, todavía está pendiente la formulación química de un cultivo que disminuya la alergenicidad de la vacuna.¹⁷

Referencias

1. Bennett, J.E., Dolin, R. y Blaser, M.J. (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 9ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2020.
2. States, M., Strategic WHO, Group A, Grade T y Sage, T., "Tetanus vaccines: WHO position paper, February 2017", *Releve Epidemiol Hebd*, 2017, 92 (6): 53-76.
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación", 2018. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/35_Manual_VE_EPV.pdf.
4. Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Epidemiología (Sinave), "Boletín epidemiológico. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica. Sistema único de información", 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>.
5. Tiwari, T., Moro, P. y Acosta, A., "Tetanus", *cdc Epidemiol Prev Vaccine-Prev Dis*, 2021, 315-328.
6. Hall, E., Wodi, P., Hamborsky, J., Morelli, V., Schillie, S., Tiwari, T. et al., "Tetanus". En *Epidemiology and prevention of vaccine: preventable diseases*, 14ª ed., Washington, Public Health Foundation, 2021, pp. 315-327. Disponible en: <https://www.merle-arbeitsmedizin.de/wp-content/uploads/2022/02/CDC-Pink-Book-Version-14th-Edition.pdf>.
7. Yen, L.M. y Thwaites, C.L., "Tetanus", *The Lancet*, 2019, 393 (10181): 1657-1668.
8. Cohen, J.E., Wang, R., Shen, R.F., Wu, W.W. y Keller, J.E., "Comparative pathogenomics of *Clostridium tetani*", *PLoS One*, 2017, 12 (8): 1-24.
9. Rhinesmith, E. y Fu, L., "Tetanus disease, treatment, management", *Pediatr Rev*, 2018, 39 (8): 430-432.
10. Centers of Disease Control and Prevention, *The epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html>.
11. Kilegman, R.M., Geme, J.S., Blum, N., Shah, S.S., Tasker, R. y Nelson, C., *Tratado de Pediatría*, vol. 1, 21ª ed., Elsevier, 2020.
12. Kimberlin, D.W., Brady, M.T., Jackson, M.A., Long, S.S., Committee on Infectious Diseases, *Red Book 2018-2021*, 31ª ed., American Academy of Pediatrics, 2021.
13. Pereira-Victorio, C.J., Saldívar-Tapia, T.L. y Valladares-Garrido, M.J., "Coberturas de vacunación en tiempos de COVID-19: un análisis desde la epidemiología social en la región del Cusco", *Rev Cuerpo Méd HNAAA*, 2020, 13 (2): 167-174.
14. OMS, "Tétanos", 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>.
15. Plourde, L., Bouchier, C. et al., "The population structure of *Clostridium tetani* deduced from its pan-genome", *Sci Rep*, 2019, 9: 11220. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47551-4>.
16. Doxey, A.C., Mansfeld, M.J. y Montecucco, C., "Discovery of novel bacterial toxins by genomics and computational biology", *Toxicon*, 2018, 147: 2-12.
17. Garrigues, L., Do, T.D., Bideaux, C., Guillouet, S.E. y Meynial-Salles, I., "Insights into *Clostridium tetani*: from genome to bioreactors", *Biotechnol Adv*, 2022, 54: 107781. doi: 10.1016/j.biotechadv.2021.107781.