

TOXOIDES DIFTERICO Y TETANICO ¹

Dr. J. W. G. Smith ²

Cuando se trata de enfermedades comunes y graves, y no pueden aplicarse otros métodos de control, la inmunización activa con una preparación inocua y eficaz es muy importante. Tanto la difteria como el tétanos constituyen enfermedades graves, y los respectivos toxoides son eficaces e inocuos.

Se sabe desde los comienzos de este siglo que el tratamiento con formaldehído convierte ciertas toxinas bacterianas poderosas en productos no tóxicos que pueden utilizarse para la inmunización activa (1, 2). Los toxoides con formol no se utilizaron sobre el terreno hasta los años veinte cuando los trabajos de Glenney y de Ramón tuvieron por resultado la inmunización de los niños contra la difteria (3, 4), y los de Descombey (5) para la inmunización de animales contra el tétanos (6). El empleo de toxoide diftérico se extendió rápidamente y con gran éxito, pero debido a los raros casos de tétanos registrados en los países occidentales, el toxoide tetánico no se empleó de modo general en el hombre hasta la Segunda Guerra Mundial. En vista de su eficacia en las fuerzas armadas británicas y estadounidenses durante esa guerra el toxoide tetánico se incorporó en los planes de inmunización infantil de numerosos países. En la actualidad se emplean ambos toxoides en gran escala por todo el mundo, pero a pesar de la considerable experiencia y los numerosos trabajos experimentales realizados, el empleo de estas sustancias todavía plantea problemas.

Preparación de toxoides

Tanto el toxoide diftérico como el tetánico se preparan con la toxina que se produce en un cultivo de la bacteria correspondiente. La cepa de la bacteria, la composición del medio de cultivo y las condiciones de proliferación son importantes para obtener una gran producción de toxina y también para garantizar que el tratamiento subsiguiente de esta permita producir una vacuna inocua de considerable inmunogenicidad. Conviene que el medio de cultivo sea sumamente puro y exento de proteína que pudiera contaminar el producto acabado e inducir reacciones de hipersensibilidad en el hombre. Se han realizado numerosos trabajos en este campo y actualmente ya se puede obtener una abundante producción de toxina utilizando medios muy puros (7-9). El proceso de convertir los filtrados de cultivo de fuerte contenido de toxina en toxoide para uso humano o animal encierra varios métodos de purificación (10) junto con un minucioso tratamiento de formaldehído. El toxoide que aparece naturalmente en la toxina no tratada puede acarrear la formación de dímeros moleculares (11), pero no están presentes en el toxoide tetánico con formol, y no se conocen completamente las alteraciones químicas causadas por el formaldehído (12, 13). Peetoom y van der Veer (14) no pudieron detectar ninguna diferencia antigénica entre la toxina y el toxoide, y hay que suponer que la configuración molecular causante de la toxi-

¹ Este es el cuarto trabajo de la serie sobre vacunas publicada en inglés, en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969, y que se viene publicando en español, a partir del número de noviembre de 1972, en el *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*.

² Bacteriólogo Clínico Consultor, Hospital Radcliffe, Oxford, Profesor y Conferenciante Clínico en Bacteriología, Universidad de Oxford, Inglaterra. Actualmente en The Wellcome Research Laboratories, Beckenham, Kent.

cidad es más sensible a la alteración que la relativa a la capacidad para estimular los anticuerpos.

La actividad inmunizante del toxoide puede mejorarse adsorbiendo el antígeno en un compuesto de aluminio (15), generalmente el fosfato o hidróxido (16). Muchos investigadores alegan con justificación que los toxoides con adyuvantes son preferibles a los simples (17-19), principalmente por su capacidad para estimular una inmunidad mayor y más duradera (20), y porque producen una inmunidad satisfactoria aun cuando se administran simultáneamente con la inmunización pasiva con antitoxina (21, 22), mientras que el efecto del toxoide simple líquido tiene más probabilidades de ser inhibido (23, 24). Se están estudiando otros adyuvantes, particularmente aceites, con el fin de producir toxoides que puedan estimular una inmunidad suficiente con una sola inyección, pero los ensayos hasta la fecha han producido demasiadas lesiones locales (25). Evidentemente, los toxoides de una sola dosis serían útiles para empleo sistemático en el hombre, particularmente en los países en desarrollo donde con frecuencia resulta difícil programar la administración de una segunda o tercera inyección. Una gran proporción de casos de tétanos en los países en desarrollo corresponden a recién nacidos (26), y su prevención se facilitaría considerablemente si pudiera lograrse la inmunidad mediante la administración de una sola inyección de toxoide a las mujeres gestantes en lugar de las dos que actualmente se requieren (27, 28).

El toxoide diftérico preparado en comprimidos ha sido objeto de estudio recientemente. Se ha observado que si estos comprimidos se dejan disolver poco a poco en la boca, estimulan una reacción a la antitoxina en niños anteriormente inmunizados (29). Si en otros trabajos se confirma la confiabilidad de los comprimidos de toxoide esta forma de preparación será

muy valiosa para mantener la inmunidad convenientemente y sin ningún dolor.

En la actualidad se emplean con mucha frecuencia toxoides diftéricos y tetánicos en preparaciones mixtas, a menudo con otros antígenos, a fin de que la inmunización contra varias enfermedades pueda efectuarse con el mínimo de inyecciones. La vacuna antipertussis sirve de adyuvante inmunológico (30), aunque su acción es variable y menos fidedigna y eficaz que la de los compuestos de aluminio (31-33). Cuando se incluye vacuna antipertussis en una preparación mixta (34), no es necesario incorporar un adyuvante de aluminio; así se hace normalmente en la Gran Bretaña donde ha existido el temor de que las preparaciones que contienen vacuna antipertussis y compuestos de aluminio pueden llevar consigo el riesgo de provocar poliomiелitis paralítica (35). Probablemente, con la disminución de la poliomiелitis aumentará el empleo de adyuvantes de aluminio en preparaciones mixtas, en particular porque se ha demostrado que el uso de esos coadyuvantes reduce el número de reacciones adversas (36). Las preparaciones mixtas poseen un gran valor pero, puesto que los componentes pueden interferir unos con otros (37), es indispensable garantizar en cada preparación un equilibrio apropiado de los componentes a fin de que todos ellos estimulen una respuesta adecuada en los niños y adultos.

Ensayos de control y actividad

Los toxoides diftérico y tetánico para uso humano en la Gran Bretaña sólo se autorizan si se ajustan a las disposiciones apropiadas de la Ley de Sustancias Terapéuticas de 1956. Los fabricantes deben mostrar que sus preparaciones no son tóxicas y poseen una actividad suficiente para inducir cierto grado mínimo de inmunidad en animales. No cabe duda de que tanto los toxoides simples como los adsorbidos que reúnen los requisitos de las disposiciones pueden tener una actividad inmunizante

considerablemente diversa (33, 38), y las pruebas no garantizan necesariamente la eficacia de un toxoide en el hombre. Naturalmente, hay pruebas de que se han utilizado toxoides diftéricos y tetánicos de actividad relativamente escasa, a pesar de que habían demostrado ajustarse a las disposiciones de la Ley de Sustancias Terapéuticas. Así, el toxoide diftérico simple purificado que se empleó en la Gran Bretaña en los últimos años del decenio de 1950, dejó a un 26% de los niños insuficientemente protegidos (39) y se ha observado que alrededor del 10% de las personas inmunizadas con toxoide tetánico sencillo no poseían inmunidad transcurrido un plazo de dos a cuatro años (W. G. White, G. M. Barnes, D. Galland y J. W. G. Smith, observaciones inéditas, 1968). Es indudablemente necesario establecer pruebas de laboratorio fidedignas para determinar la actividad de los toxoides en el hombre y de esta manera garantizar que sólo se aprueben productos eficaces.

La actividad de un toxoide solo puede medirse en el laboratorio mediante la comparación de su capacidad inmunizante en animales experimentales con la de un toxoide patrón. Con este fin, la Organización Mundial de la Salud ha establecido patrones internacionales para los toxoides diftérico y tetánico, simples y adsorbidos (40). No obstante, estas mediciones solo pueden utilizarse para determinar la actividad del toxoide en el hombre cuando el método de laboratorio ha demostrado calificar los toxoides de acuerdo con su capacidad para inmunizar al hombre. En ese sentido se han realizado numerosos trabajos con vacunas antitetánicas (41), cuyos resultados sugieren la posibilidad de relacionar su actividad con la del patrón internacional mediante la comparación de su capacidad para inmunizar a cobayos bajo condiciones estrictas de control. Cabe esperar que en un futuro cercano se establezca un método fidedigno.

Las propiedades que determinan la actividad inmunizante de un toxoide distan mucho de ser conocidas, aunque se dispone de considerable información sobre los factores contribuyentes. La dosis de toxoide en función del valor Lf es de gran importancia puesto que este valor es una medida de la cantidad de toxoide específico presente, determinada por la prueba de floculación *in vitro* con antitoxina. En general la inyección, por ejemplo de 20 Lf de toxoide, estimulará una mayor respuesta de anticuerpos que la de 5 Lf. Pero la actividad inmunizante de dos toxoides con el mismo valor Lf puede variar considerablemente (42-44), ya que intervienen también otros factores.

Uno de estos factores es probablemente la acción adyuvante de impurezas y partículas presentes en la preparación (39, 45-47); por esta razón la purificación de los toxoides, aunque es conveniente, debe realizarse con precaución, pues podrían producirse toxoides de baja actividad. Probablemente también son importantes las condiciones y duración del tratamiento con formaldehído (48); se sabe que estos factores afectan a la antigenicidad de la vacuna contra la poliomielitis (49) y, naturalmente, es de esperar que un tratamiento vigoroso y prolongado aumentaría las probabilidades de alterar la configuración molecular que estimula la formación de anticuerpos capaces de neutralizar la toxina autóctona. El alcance del proceso de formación de toxoides afectará también a la toxicidad residual, lo que a su vez puede constituir un factor porque, aunque la formación de toxoide tiene por objeto producir una sustancia no tóxica, se sabe que las cantidades muy pequeñas de toxina diftérica favorecen considerablemente la actividad inmunizante del toxoide (33, 50). Linggood *et al.* (12) observaron que el tipo de aminoácidos libres presentes durante el proceso de formación de toxoides afectaba la actividad del toxoide resultante; la presencia de glicina dio lugar a un

toxoiide deficiente y la lisina a uno de buena calidad.

Mecanismo de inmunidad

Tanto en el caso de la difteria como en el tétanos, la inmunidad en el hombre depende de la capacidad para neutralizar la exotoxina producida por la bacteria proliferada. En ambas enfermedades los bacilos se multiplican en un pequeño lugar infectado, y la toxina que elaboran pasa a los tejidos circundantes y a la sangre, causando la enfermedad clínica al afectar a células distantes del lugar de infección. La introducción de la toxina en la sangre, y la enfermedad clínica, se puede evitar si el individuo posee una cantidad adecuada de antitoxina circulante; para ambas enfermedades se considera necesaria la concentración aproximada de 0.01 unidad de antitoxina por ml de suero para conferir un grado significativo de inmunidad (22, 51-53).

Según unos pocos informes los anticuerpos antibacterianos pueden tener algún valor protector para el tétanos (54, 55) y la difteria (56, 57) pero su efecto debe ser insignificante en comparación con la función que desempeña la antitoxina. Existen también algunas pruebas derivadas de experimentos en animales de que una forma virulenta de *Corynebacterium diphtheriae* puede sustituirse *in vivo* por una forma avirulenta, como consecuencia de la producción de anticuerpos por el animal contra el fago moderado que se necesita para la toxigenicidad (58). Sin embargo, no se ha demostrado que toxoides purificados induzcan anticuerpos antifago, ni que un mecanismo de esta naturaleza intervenga en la eficacia de la inmunización con toxoides. El toxoiide tetánico, inyectado en grandes dosis a los animales, puede inducir resistencia a la toxina inyectada pocas horas después (59) lo que es una "... acción protectora precoz específica ..." (60). Ello se atribuye al bloqueo físico de los receptores de toxina por el toxoiide, pero el efecto es insuficientemente

fuerte para tener un valor profiláctico práctico. El toxoiide diftérico no ejerce ese efecto *in vivo* (61).

Eficacia

Los toxoides diftéricos y tetánicos han demostrado ser de eficacia profiláctica, si bien los criterios en que se basa esta afirmación difieren en cierto modo con respecto a las dos preparaciones.

La eficacia del toxoiide diftérico debe calcularse por la protección que confiere no solo al individuo inmunizado sino también a la comunidad a consecuencia de su empleo general. Es cierto que confiere una buena inmunidad al individuo pero indudablemente es incompleta. En efecto, han ocurrido brotes bastante graves entre personas inmunizadas (62, 63). A juzgar por las cifras disponibles en Inglaterra y Gales en 1943, la inmunización redujo a cuatro veces el riesgo de contraer la difteria, y el de fallecer por la misma enfermedad a 25 veces (64). Por consiguiente, el toxoiide diftérico es eficaz y, utilizado para una campaña de inmunización en escala bastante amplia, puede ofrecer protección completa a toda la población inmunizada y no inmunizada. En los países en que se ha empleado de un modo general la inmunización antidiftérica, la enfermedad clínica no solo ha desaparecido casi totalmente sino que la tasa de portadores ha quedado reducida a niveles muy bajos (65). Se ha sugerido que en las zonas en que hay muchos adultos inmunes, la enfermedad probablemente desaparecerá cuando esté inmunizado el 70% de los escolares y preescolares (66).

Se desconoce la razón por la cual la inmunización general ejerce un efecto de esta naturaleza. La capacidad de una enfermedad infecciosa, como la difteria, para mantenerse en la población depende de su tasa de reproducción (67), es decir, del promedio de personas infectadas por cualquier persona infectada, y cuando la tasa de reproducción

es menor de uno, la enfermedad debe desaparecer. No se conocen las propiedades que determinan la tasa de reproducción de la difteria, pero deben incluir factores tales como el número de bacilos que las personas infectadas introducen en el ambiente, el período en que expulsan esos bacilos, su viabilidad, infecciosidad y virulencia, la resistencia del contacto a la infección y su capacidad para resistir una proliferación bacteriana suficiente para causar nueva transmisión. La presencia de antitoxina en la sangre seguramente afecta a uno o varios de estos factores; muy bien puede ser que influya en la capacidad del bacilo para multiplicarse en la nariz o en la faringe, puesto que se cree que esta proliferación ocurre en el tejido necrótico producido por la acción local de la toxina (68). Así, la neutralización de la toxina debe crear unas condiciones menos favorables para el bacilo. Taylor, Tomlinson y Davies (69) han sugerido que la inmunización disminuye en cierto modo la incidencia de portadores nasales, a los que consideran de particular importancia en la propagación de bacilos diftéricos en el ambiente.

La eficacia del toxoide tetánico solo debe juzgarse por su capacidad para prevenir que el individuo inmunizado contraiga la enfermedad. La inmunización contra el tétanos es distinta de la antidiftérica en el sentido de que no hay posibilidad de eliminar al organismo causante del tétanos en la comunidad: el *Clostridium tetani* se encuentra en gran escala en el suelo, en las heces humanas y de animales e incluso en la atmósfera de los hospitales (70), y su presencia no depende de los portadores humanos.

Son raros los casos de tétanos en las personas debidamente inmunizadas (el autor de este trabajo únicamente supo de 73 de esos casos). Así, durante la Segunda Guerra Mundial solo se registraron 12 casos entre los miembros del ejército de los Estados Unidos activamente inmunizados (71),

lo que representa una incidencia de 0.44 por 100,000, en comparación con 13.4 por 100,000 en los soldados no inmunizados de la Primera Guerra Mundial (72). El trabajo que más se aproxima a un ensayo controlado de la inmunización antitetánica es el de Newell *et al.* (28) quienes estudiaron en más de 1,000 mujeres el efecto del toxoide en la prevención del tétanos del recién nacido. Como resultado de la inmunidad pasiva transferida en el útero, no se manifestó ningún caso de tétanos entre 341 niños nacidos de madres que habían recibido dos o tres inyecciones espaciadas de toxoide adsorbido durante el embarazo o en los cinco años anteriores. En cambio, se registraron 27 casos entre 347 niños nacidos de mujeres de un grupo similar que no habían recibido toxoide.

No cabe duda de que el toxoide tetánico puede inducir una buena inmunidad, aunque es posible que se haya exagerado el grado de protección que confiere. Así, de 443 casos ocurridos en adultos en los Estados Unidos en 1965-1966, aproximadamente el 4% había sido inmunizado (73). En la Gran Bretaña se han notificado seis casos de tétanos ocurridos en niños tras un período de 7 a 12 años después de la inmunización (74). Además, el 10% de unos obreros industriales que habían sido inmunizados con tres inyecciones espaciadas de toxoide simple, mostraron menos de 0.01 unidades de antitoxina por ml de suero cuando fueron examinados después de un período de dos a cuatro años (W. G. White, G. M. Barnes, D. Gall y J. W. G. Smith, observaciones inéditas, 1968). Como ya se ha mencionado, los soldados estadounidenses heridos durante la Segunda Guerra Mundial raramente sufrieron de tétanos, pero estaban protegidos no solo por la inmunización activa sino también por una atención quirúrgica más perfeccionada que la que disponían los grupos no inmunizados con los que podían compararse, por ejemplo, los soldados de la Primera Guerra Mundial o la población civil

en la campaña de Manila (75). Por añadidura, los soldados heridos recibían una dosis de refuerzo de toxoide en el momento de la lesión, procedimiento que ahora se recomienda casi de un modo universal pero que dificulta la determinación del valor de la inmunización básica. Es interesante considerar que la profilaxis en su mayor parte ha de desenvolverse sin contar con este apoyo adicional; en efecto, en el caso de ciertas enfermedades, por ejemplo, la fiebre tifoidea, el procedimiento de administrar vacuna en el momento de la exposición puede ser inapropiado (76).

Por consiguiente, aunque el toxoide tetánico es un buen antígeno, el grado y duración de la protección que realmente confiere no se conoce por completo. Algunas personas reaccionan mal a la inyección de este toxoide, particularmente en su forma simple, y es probable que aunque se inmunizara a toda población, no se erradicaría totalmente el tétanos.

La necesidad de inmunización

Cuando se trata de enfermedades comunes y graves y no pueden aplicarse otros métodos de control, la inmunización activa con una preparación inocua y eficaz es muy importante. Tanto la difteria como el tétanos constituyen enfermedades graves, y los respectivos toxoides son eficaces e inocuos. Por consiguiente, en zonas en que prevalecen estas enfermedades se recomienda firmemente la inmunización sistemática. En países como la Gran Bretaña ambas enfermedades actualmente son raras, y merece consideración el empleo de toxoides para la población general.

Puede alegarse que con la desaparición virtual de la difteria y el *C. diphtheriae* en una comunidad, ya no hay necesidad de continuar la inmunización sistemática. La continuación de esta medida depende de dos puntos principales. En primer lugar, las personas no inmunizadas corren todavía cierto riesgo de exposición a la infección;

aun en lugares en que se ha procedido a la inmunización de un modo general, han continuado ocurriendo pequeños brotes (69). Además, los viajes internacionales son cada vez más comunes y por consiguiente existe la posibilidad de que las personas se infecten en países en desarrollo donde la difteria es todavía endémica o que entren en contacto con portadores procedentes de esas zonas.

En segundo lugar, se espera que una elevada tasa de inmunización mantendrá la inmunidad de una comunidad y evitará la reintroducción del *C. diphtheriae* en la población. Ahora bien, en los países en que los programas de inmunización infantil han conducido a la desaparición casi total de la difteria, se ha observado la manifestación de susceptibilidad entre los adultos (77-79); probablemente porque el estímulo antigénico proporcionado por la exposición repetida al organismo ya ha desaparecido. La proporción de la población que posee inmunidad en muchos países desarrollados es indudablemente inferior al 75% que Hartley *et al.* (63) consideran necesario para garantizar la protección contra la difteria epidémica (80-83), y es probable que esta proporción se reduzca aún más en poblaciones que no solo están envejeciendo sino que ya no tienen el estímulo que representaba la presencia de la enfermedad para que las madres se preocuparan de vacunar a sus hijos. Se desconoce hasta qué punto es posible la reaparición de una epidemia de difteria en los países desarrollados, pero la situación merece una observación continua para que, si surge cualquier signo de manifestación de la enfermedad, puedan tomarse las medidas para mejorar la tasa de inmunización infantil y tal vez garantizar la administración de una dosis de refuerzo a los adultos.

El tétanos es una enfermedad relativamente rara en los países desarrollados; por ejemplo, en la Gran Bretaña ocurren todos los años unas 30 defunciones por esta causa. Sin embargo, la mayoría de las autoridades

defiende la inmunización sistemática (84), por las consideraciones siguientes: a) Debido a la extensa distribución del *Cl. tetani*, todas las heridas están expuestas a algún riesgo de infección. b) Aun con los métodos modernos de tratamiento, la enfermedad es a menudo mortal. En los centros en que se dispone de tratamiento especializado, la tasa de defunción es de un 22% en los niños y adultos (85) y en el caso de tétanos grave puede llegar al 42.9% en ambos grupos y al 36.4% en el recién nacido (86). La tasa total de letalidad en los Estados Unidos en 1965-1966 fue de 68% (73). c) Las medidas profilácticas a corto plazo normalmente disponibles para los pacientes no inmunizados —antitoxina de suero de caballo o antibióticos— son mucho menos de confiar y causan más efectos secundarios que la inmunización activa. d) Los pacientes que no presentan herida detectable (87), y que por consiguiente no hubieran podido recibir profilaxis a corto plazo, llegan hasta el 40%.

Así, la inmunización sistemática contra la difteria y el tétanos puede firmemente justificarse pero no hay seguridad de que siempre se lleven a cabo, como se infiere de la frecuente dificultad de persuadir incluso a personas adultas con conocimientos médicos para que se inmunicen o de que acepten las dosis de refuerzo contra cualquiera de esas enfermedades.

Inmunización sistemática

El empleo sistemático de toxoides diftérico y tetánico está bastante consolidado. La serie básica de inmunización consta de tres inyecciones administradas a intervalos de cuatro a ocho semanas entre la primera y la segunda, y de seis a doce meses entre la segunda y la tercera. Cuando se emplea toxoide diftérico simple con formol, sin adyuvante, conviene administrar otra inyección un mes después de la segunda porque hay la posibilidad de que la respuesta con antitoxina sea deficiente. Esta inyección

adicional a veces se recomienda cuando se emplean profilaxis mixtas para niños menores de seis meses (88) porque en este caso la capacidad de respuesta inmunológica es menos segura que en el de niños mayores (89).

Un problema de la inmunización sistemática que aún hay que resolver se refiere a la frecuencia con que deben administrarse las inyecciones de refuerzo para mantener la inmunidad. En el caso del toxoide tetánico se ha demostrado que después de las tres inyecciones básicas de un toxoide activo que contenga adyuvante de aluminio, la inmunidad puede durar por lo menos 10 años (90) y es posible que mucho más (18-20). Las recomendaciones actuales acerca de la frecuencia de las inyecciones de refuerzo varían entre una cada 10 años (91) a ninguna (18). En la actualidad es posible que lo más prudente sea administrar una dosis de refuerzo al cabo de cinco años a los que han recibido toxoide simple y al cabo de 10, a los que hayan sido inmunizados con toxoide que contenga un adyuvante. Después de estas inyecciones es muy posible que la inmunidad sea permanente, aunque ello no pueda considerarse como un hecho demostrado. La inmunidad a la difteria puede ser también muy duradera (92) y en Dinamarca se ha calculado que, después de tres inyecciones de toxoide en la primera infancia, el 76% de los individuos estará todavía protegido a la edad de 25 años (90). En la actualidad la administración de dosis de refuerzo de toxoide diftérico a los adultos solo se practica entre ciertos grupos de fuerzas armadas expuestos y donde exista un gran riesgo de infección, por ejemplo, entre las enfermeras de hospitales de enfermedades infecciosas.

En la Gran Bretaña se recomienda para las personas inmunizadas en la infancia una dosis de refuerzo de toxoides diftérico y tetánico en el momento de ingresar en la escuela y, en el caso del toxoide tetánico, también al egresar de la escuela (93). El

autor de este artículo considera conveniente para estas inyecciones el empleo de toxoide con adyuvante. Se ignora la duración de la inmunidad después de esta serie de inyecciones, pero probablemente es de muchos años.

Complicaciones

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen, desde hace mucho, un problema en la inmunización antidiftérica. Pueden presentarse principalmente en personas adultas y niños mayores de 12 años (94), y por lo común ocurren en forma de reacción local retardada que probablemente puede atribuirse a una hipersensibilidad también de tipo retardado³.

En la actualidad se reconoce que las reacciones al toxoide tetánico no son raras en los adultos (95-101). En un grupo de casi 1,500 trabajadores industriales que fueron minuciosamente observados después de la inmunización con toxoide tetánico adsorbido, se observó una tasa de reacción de 0.6% a la primera inyección de toxoide, 2.6% a la segunda y 16% a la tercera. Se trataba de reacciones locales y retardadas y aunque muchas no fueron graves, influyeron indudablemente de manera desfavorable en la aceptación general de la inmunización antitetánica. En alguna ocasión el paciente se ausentó del trabajo durante un día o dos, y dos pacientes mostraron una fuerte y molesta hinchazón en el brazo durante 10 días. La tasa de reacciones a las dosis de refuerzo administradas en el momento del accidente a 548 personas fue de 1.6%. (W. G. White, R. Morris-Owen, A. H. Griffith, D. Gall y J. W. G. Smith, observaciones inéditas, 1968).

Para controlar las reacciones a los toxoides se han empleado tres procedimientos principales. El primero consiste en utilizar vacuna de mayor pureza. Las investigaciones de Pappenheimer y Lawrence en los

Estados Unidos determinaron que las reacciones al toxoide diftérico pueden ser debidas a impurezas proteínicas así como al propio toxoide. En consecuencia, se elaboraron toxoides de mayor pureza y se logró con su empleo una reducción cada vez mayor de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (102-104).

El segundo procedimiento empleado en la difteria ha sido el de someter a una prueba cutánea a los individuos interesados, con el fin de detectar los que son inmunes (es decir, negativos en la prueba de Schick) y que no necesitan inmunizaciones, y también los que son hipersensibles. Los trabajos de Pappenheimer y Lawrence revelaron que las personas que presentan una respuesta retardada de hipersensibilidad a la prueba de control de Schick, por lo general poseen antitoxina suficiente para ser considerados inmunes, y producirán antitoxinas al estímulo antigénico de la propia prueba de Schick. De esta manera muchas personas hipersensibles resultan negativas a las pruebas de Schick (es decir, muestran una pseudorreacción) y la pequeña proporción de los que son positivos a la prueba de Schick (o sea, que presentan reacción mixta) a menudo se convierten en negativos a la prueba de Schick a consecuencia de la prueba cutánea (17, 103, 105).

Una respuesta al material de control de la prueba de Schick constituye una señal de particular confianza frente a cualquier semejanza de hipersensibilidad a una inyección de toxoide y a la presencia de antitoxina circulante, si se emplea toxoide purificado como material de control en lugar de la acostumbrada toxina calentada de la prueba de Schick (104-106). Así, cuando se administra toxoide a personas adultas, la prueba de Schick puede practicarse previamente, de preferencia utilizando como material de control toxoide purificado. Los individuos hipersensibles al toxoide (pseudopositivos y positivos mixtos) así como los que resultan negativos en la prueba de

³ Véase "Delayed hypersensitivity: Specific cell-mediated immunity". (*Brit Med Bull* Vol. 23, No. 1), 1967. Ed.

Schick pueden considerarse inmunes y no necesitan recibir toxoide, salvo que el riesgo de contraer la difteria se considere extraordinariamente grave, como por ejemplo en el caso de las enfermeras que atienden a pacientes de esta enfermedad.

No se ha aplicado un procedimiento similar a la inmunización antitetánica porque no existe un equivalente de la prueba de Schick (al parecer, la toxina tetánica no ejerce efecto alguno en las células tisulares). Por otro lado, trabajos recientes sugieren que las reacciones de hipersensibilidad a la prueba cutánea con el toxoide tetánico tienen un significado muy parecido al de las reacciones a la prueba de Schick. Se observó que 37 personas que habían reaccionado al toxoide tetánico presentaban una reacción cutánea a la inyección intradérmica de pequeñas cantidades de toxoide purificado. Las reacciones cutáneas fueron principalmente del tipo de hipersensibilidad retardada, aunque muchas personas tuvieron también manifestaciones transitorias y respuestas súbitas, y tres tuvieron solo una respuesta inmediata. Además, 57 personas que habían reaccionado al toxoide mostraron un elevado nivel de antitoxina en el suero (promedio = 3.0 unidades por ml), con excepción de una persona que tuvo una reacción local ligera a la segunda inyección de toxoide, y al cabo de seis meses poseía únicamente 0.02 unidades de antitoxina por ml de suero (W. G. White; R. Morris-Owen; A. H. Griffith; D. Gall, y J. W. G. Smith, observaciones inéditas, 1968). El empleo de esas pruebas cutáneas para detectar las personas hipersensibles no parece tener el mismo valor práctico que en el caso de la inmunización antidiftérica, pero cuando se trata de grupos en los que se emplean con regularidad frecuentes inyecciones de refuerzo —por ejemplo, las fuerzas armadas— esas pruebas pueden desempeñar un papel en la detección de los posibles reactores graves.

El tercer método de prevención de reac-

ciones de hipersensibilidad consiste en disminuir la dosis de toxoide inyectado. Se demostró en la inmunización antidiftérica que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad se relacionaba con la dosis Lf de toxoide (107). Aunque la respuesta de antitoxina depende de la dosis de antígeno inyectado (108), la relación es de tal naturaleza que una reducción determinada de la cantidad de antígeno produce una disminución mucho menor en la magnitud de la respuesta a la antitoxina (79).

En las Fuerzas Armadas del Canadá y de los Estados Unidos se realizaron trabajos especialmente a este respecto, con la finalidad de preparar toxoides que reforzaran la inmunidad que iban perdiendo los soldados, sin causar reacciones indebidas en los individuos hipersensibles. Se demostró en el Canadá que la adición de 2 Lf de toxoide diftérico líquido al TABT (vacuna TAB y toxoide tetánico) producía un eficaz estímulo secundario. La adición de 4 Lf de toxoide adsorbido permitió utilizar la preparación mixta incluso para la inmunización primaria, y estimuló una respuesta de antitoxina equivalente a la obtenida con 20 Lf de toxoide fluido, sin más reacciones que las observadas con el empleo de TABT exclusivamente (109, 110). En los Estados Unidos se elaboró un toxoide tetánico y diftérico adsorbido “de tipo adulto” (111) en el que la dosis acostumbrada de toxoide tetánico se combinó con una pequeña dosis de toxoide diftérico. El empleo de esta preparación en soldados que se inmunizaban por primera vez contra el tétanos proporcionó un estímulo de refuerzo apropiado a su inmunidad antidiftérica sin causar reacciones indebidas.

También una dosificación reducida de toxoide tetánico demostró su valor en personas que reaccionaron a la inmunización tetánica. McComb y Levine (96) y Trinca (98) demostraron que una pequeña dosis de toxoide resultaba inocua y eficaz para reforzar la inmunidad de los adultos hiper-

sensibles. En los Estados Unidos se ha producido una preparación mixta de toxoide diftérico y tetánico que contiene una baja dosis de cada uno de ellos y que se emplea sistemáticamente para reforzar la inmunidad de los adultos contra las dos enfermedades (96).

Resumen

Desde que se introdujo el uso de toxoides diftérico y tetánico en el decenio 1920-1930 los trabajos de numerosos investigadores de todo el mundo han logrado mejorar considerablemente la pureza e inocuidad de esas vacunas, conocer mejor los mecanismos de acción y racionalizar los planes de inmunización.

Si bien procedimientos adecuados de control garantizan la inocuidad de las vacunas en todos los países, por lo común se requieren, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, normas más perfeccionadas, a fin de que solo se empleen vacunas activas (existen pruebas de que en el pasado se distribuyó toxoide diftérico y tetánico de actividad reducida).

Se cree que la inmunidad a la difteria y al tétanos se debe, tal vez, a la antitoxina circulante. Para ambas enfermedades una baja concentración de antitoxina en el suero confiere suficiente inmunidad, aunque ocasionalmente se registran casos de difteria en personas ya inmunizadas. De todos modos, los casos mortales en personas vacunadas son muy poco comunes o inexistentes. Asimismo, el tétanos se presenta con rareza en individuos inmunizados.

En el caso de la difteria, la inmunización general en muchas comunidades ha conducido a la desaparición del bacilo diftérico en la población, de suerte que las personas no inmunizadas están también indirectamente protegidas. Y en parte por esta inmunidad de la población, se defiende la inmunización general contra la difteria. Con respecto al tétanos, no se produce inmunidad de la población, y la resistencia individual a la enfermedad depende casi totalmente de la vacunación (aparte del caso especial del *tetanus neonatorum* que puede evitarse mediante la inmunización de la madre, quien proporciona inmunidad pasiva al hijo).

Ocurren reacciones de hipersensibilidad al toxoide diftérico y tetánico. Las reacciones, generalmente locales, son leves, pero en alguna ocasión pueden resultar graves y en cierto modo peligrosas. La manifestación de estas reacciones ha dado lugar a la introducción de vacunas de un elevado grado de pureza y también al empleo de preparaciones de dosis bajas para reforzar la inmunidad de los adultos. Además, prosiguen los trabajos encaminados a encontrar adyuvantes mejores. A medida que se reúnan más datos sobre el alcance y duración de producción de antitoxina a los toxoides y sobre la eficacia de las preparaciones con adyuvante, se podrán recomendar modificaciones a los planes de inmunización, con el fin de obtener una inmunidad perdurable mediante la administración de un reducido número de inyecciones. □

REFERENCIAS

- (1) Salkowski, E. *Berl Klin Wschr* 35:545, 1898.
- (2) Loewenstein, E. *Z Hyg InfektKrankh* 62: 491, 1909.
- (3) Glenny, A. T. y Hopkins, B. E. *Brit J Exp Path* 4:283, 1923.
- (4) Ramon, G. *C R Hebd Séanc Acad Sci Paris* 177:1338, 1923.
- (5) Descombey, P. *C R Séanc Soc Biol* 91:239, 1924.
- (6) Ramon, G. y Laffaille, A. *C R Séanc Soc Biol* 93:582, 1925.
- (7) Mueller, J. H. y Miller, P. A. *J Immun* 40:21, 1940.
- (8) Mueller, J. H. y Miller, P. A. *J Bact* 67: 271, 1954.
- (9) Linggood, F. V. et al. *Nature, Londres* 176:1128, 1955.
- (10) Latham, W. C. et al. *J Immun* 95:487, 1965.

- (11) Largier, J. F. y Joubert, F. J. *Biochem Biophys Acta* 20:407, 1956.
- (12) Linggood, F. V. et al. *Brit J Exp Path* 44:177, 1963.
- (13) Dawson, D. J. y Mauritzen, C. M. *Aust J Biol Sci* 21:559, 1968.
- (14) Peetoom, F. y Veer, M. van der. En Eckmann, L., ed. *Principles on tetanus*, pág. 237. (Proceedings of the International Conference on Tetanus, Berna, julio 15-19, 1966.) Huber, Berna, 1967.
- (15) Glenny, A. T. et al. *J Path Bact* 29:31, 1926.
- (16) Holt, L. B. *Developments in diphtheria prophylaxis*. Heinemann, Londres, 1950.
- (17) Edsall, G. *Amer J Public Health* 42:393, 1952.
- (18) Rubbo, S. D. *Lancet* 2:499, 1966.
- (19) Trinca, J. C. *Med J Aust* 2:153, 1967.
- (20) Gottlieb, S. et al. *Amer J Public Health* 54:961, 1964.
- (21) Downie, A. W. et al. *Brit Med J* 2:717, 1941.
- (22) Tasman, A. y Huygen, F. J. A. *Bull WHO* 26:397, 1962.
- (23) Gundel, M. y König, F. *Z Immunforsch Exp Ther* 92:235, 1938.
- (24) Smith, J. W. G. *J Hyg Camb* 62:379, 1964.
- (25) Schofield, F. D. En Eckmann, L., ed. *Principles on tetanus*, 271. (Proceedings of the International Conference on Tetanus, Bern July 15-19, 1966.) Huber, Berna, 1967.
- (26) Bytchenko, B. *Bull WHO* 34:71, 1966.
- (27) MacLennan, R. *Bull WHO* 32:683, 1965.
- (28) Newell, K. W. et al. En Eckmann, L., ed. *Principles on tetanus*, pág. 261. (Proceedings of the International Conference on Tetanus, Berna, julio 15-19, 1966.) Huber, Berna, 1967.
- (29) Public Health Laboratory Service and Manchester Education Committee School Health Service. *J Hyg Camb* 61:425, 1963.
- (30) Greenberg, L. y Fleming, D. S. *Canad J Public Health* 38:279, 1947.
- (31) Spiller, V. et al. *Brit Med J* 2:639, 1955.
- (32) Bousfield, G. y Holt, L. B. *Brit Med J* 2:1213, 1957.
- (33) El-Sayed, L. M. *A study of the immunizing potency of different diphtheria toxoids and of methods of enhancing their activity*. (Tesis doctoral) Universidad de Londres, 1966.
- (34) Barr, M.; Glenny, A. T., y Butler, N. R. *Brit Med J* 2:635, 1955.
- (35) Medical Research Council: Committee on Inoculation Procedures and Neurological Lesions. *Lancet* 2:1223, 1956.
- (36) Burland, W. L. et al. *Med Offr* 119:17, 1968.
- (37) Barr, M. y Llewellyn-Jones, M. *Brit J Exp Path* 34:12, 233, 1953.
- (38) Snyder, H. E.; Edsall, G., y Levine, L. *Trauma* 6:529, 1966.
- (39) Medical Research Council: Committee on Diphtheria Toxoid. *Brit Med J* 2:149, 1962.
- (40) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 384, 1968.
- (41) Scheibel, I. et al. *Acta Path Microbiol Scand* 73:115, 1968.
- (42) Glenny, A. T. y Barr, M. *J Path Bact* 34:118, 1931.
- (43) Prigge, R. *Arch Stlnst Exp Ther Frankf a M* 32:1, 1935.
- (44) Barr, M. y Glenny, A. T. *J Hyg Camb* 47:107, 1949.
- (45) Dresser, D. W. *Nature, Londres* 191:1169, 1961.
- (46) Dresser, D. W. *Immunology* 5:378, 1962.
- (47) White, R. G. *Brit Med Bull* 19:207, 1963.
- (48) Mason, J. H. *S Afr Med J* 32:313, 1958.
- (49) Salk, J. E. *Amer J Public Health* 46:1, 1956.
- (50) Glenny, A. T.; Hopkins, B. E., y Pope, C. G. *J Path Bact* 27:261, 1924.
- (51) Ipsen, J. *J Immun* 54:325, 1946.
- (52) Ipsen, J. *New England J Med* 251:459, 1954.
- (53) McComb, J. A. *New England J Med* 270:175, 1964.
- (54) Tulloch, W. J. *J Hyg Camb* 18:103, 1919.
- (55) Tenbroeck, C. y Bauer, J. H. *J Exp Med* 43:361, 1926.
- (56) Hewlett, R. T. y Nankivell, A. T. *Lancet* 2:143, 1912.
- (57) Frobisher, M., Jr. y Parsons, E. I. *Amer J Hyg* 52:239, 1950.
- (58) Anderson, P. S. y Cowles, P. B. *J Bact* 76:272, 1958.
- (59) Krech, U. *Z Immunforsch Exp Ther* 106:241, 1949.
- (60) Davies, J. R. y Wright, E. A. *Brit J Exp Path* 36:487, 1955.
- (61) Mellanby, J. y Heyningen, W. E. van. *Nature, Londres* 203:312, 1964.
- (62) Fanning, J. *Brit Med J* 1:371, 1947.
- (63) Hartley, J. et al. *Spec Rep Ser Med Res Coun* 272, 1950.
- (64) Stuart, G. *Brit Med J* 2:613, 1945.
- (65) Bradshaw, D. B. et al. *Lancet* 1:558, 1952.
- (66) Wilson, G. S. y Miles, A. A. *Topley & Wilson's Principles of bacteriology and immunity*. 5a ed. pág. 1693. Arnold, Londres, 1964.
- (67) Smith, C. E. G. *Scient Basis Med A Rev* pág 125, 1964.
- (68) Pappenheimer, A. M., Jr. En Dubos, R. J. y Hirsch, J. G., ed. *Bacterial and mycotic infections of man*, 4a ed., pág. 468. Pitman Medical, Londres, 1965.

- (69) Taylor, I.; Tomlinson, A. J. H., y Davies, J. R. *Roy Soc Health J* 82:158, 1962.
- (70) Lowbury, E. J. L. y Lilly, H. A. *Brit Med J* 2:1334, 1958.
- (71) Long, A. P. y Sartwell, P. E. *Bull U.S. Army Med Dept* 7:371, 1947.
- (72) *New England Journal of Medicine* 237:411, 1947.
- (73) National Communicable Disease Center *Tetanus surveillance*. (Report No. 1) U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Washington, D.C., 1968.
- (74) Macrae, J. En Ellis, M., ed. *Symposium on Tetanus in Great Britain held in Leeds on 7-8 April 1967*, p. 11. [The United Leeds Hospitals], 1967.
- (75) Glenn, F. *Ann Surg* 124:1030, 1946.
- (76) Raettig, H. *Zentbl Bakt ParasitKde Abt 1*, 175:236, 1959.
- (77) Edsall, G. *New Eng J Med* 235:256, 1946.
- (78) Edsall, G. *New Eng J Med* 241:18, 60, 99, 1949.
- (79) Edsall, G.; Banton, H. J., y Wheeler, R. E. *Amer J Hyg* 53:283, 1951.
- (80) Barr, M.; Stamm, W. P. y Stevens, P. J. *Brit Med J* 1:1337, 1957.
- (81) Hüther, W. *Münch Med Wschr* 105:830, 1963.
- (82) Levine, L. y Wyman, L. *New Eng J Med* 272:23, 1965.
- (83) Millian, S. J. et al. *Archs Envir Health* 15:776, 1967.
- (84) Swiss Academy of Medical Sciences. En Eckmann, L., ed. *Principles on tetanus*, p. 576. (Proceedings of the International Conference on Tetanus, Bern, July 15-19, 1966.) Huber, Berna, 1967.
- (85) Prys-Roberts, C. et al. *Lancet* 2:236, 1968.
- (86) Adams, E. B. et al. *Lancet* 2:1176, 1966.
- (87) Ablett, J. J. L. En Ellis, M., ed. *Symposium on Tetanus in Great Britain held in Leeds on 7-8 April 1967*, p. 1. [The United Leeds Hospitals], 1967.
- (88) Central Health Services Council. *Active immunisation against infectious disease*. HMSO, Londres, 1963.
- (89) Evans, D. G. y Smith, J. W. G. *Brit Med Bull* 19:225, 1963.
- (90) Scheibel, I. et al. *Acta Path Microbiol Scand* 67:380, 1966.
- (91) Laurence, D. R.; Evans, D. G., y Smith, J. W. G. *Brit Med J* 1:33, 1966.
- (92) Gottlieb, S. et al. *Amer J Epidem* 85:207, 1967.
- (93) Ministry of Health. *Circ Minist Health*, No. M/L 9/68, 1968.
- (94) Edsall, G. *Archs Envir Health* 15:473, 1967.
- (95) Wishart, F. O. y Jackson, L. K. *Canad J Public Health* 39:181, 1948.
- (96) McComb, J. A. y Levine, L. *New Eng J Med* 265:1152, 1961.
- (97) Brindle, M. J. y Twyman, D. G. *Brit Med J* 1:1116, 1962.
- (98) Trinca, J. C. *Med J Aust* 2:389, 1963.
- (99) Edsall, G. et al. *JAMA* 202:17, 1967.
- (100) Fardon, D. F. *JAMA* 199:125, 1967.
- (101) Griffith, A. H. En Eckmann, L., ed. *Principles on tetanus*, p. 299. (Proceedings of the International Conference on Tetanus, Bern, July 15-19, 1966.) Huber, Berna, 1967.
- (102) Lawrence, H. S. y Pappenheimer, A. M., Jr. *Amer J Hyg* 47:226, 1948.
- (103) Pappenheimer, A. M., Jr. y Lawrence, H. S. *Amer J Hyg* 47:241, 1948b.
- (104) Pappenheimer, A. M., Jr. et al. *Amer J Hyg* 52:353, 1950.
- (105) Pappenheimer, A. M., Jr. y Lawrence, H. S. *Amer J Hyg* 47:233, 1948a.
- (106) Moloney, P. J. y Fraser, C. J. *Amer J Public Health* 17:1027, 1927.
- (107) Scheibel, I. et al. *Acta Path Microbiol Scand* 25:319, 1948.
- (108) Scheibel, I. y Tulinius, S. *Acta Path Microbiol Scand* 27:69, 1950.
- (109) Sellers, A. H. et al. *Canad J Public Health* 41:141, 1950.
- (110) Sellers, A. H. et al. *Canad J Public Health* 42:269, 1951.
- (111) Edsall, G.; Altman, J. S., y Gaspar, A. J. *Amer J Public Health* 44:1537, 1954.

Diphtheria and tetanus toxoids (Summary)

Since toxoid vaccines were introduced in the 1920's, work by many investigators throughout the world has resulted in significant improvements in their purity and safety, in a fuller understanding of the mechanisms by which they

act, and in the rationalization of immunization schedules.

Whilst the safety of toxoid vaccines is ensured in all countries by suitable control procedures, usually in accord with WHO rec-

ommendations, there is a need to improve standards further, so that only fully potent vaccine is issued—evidence exists that both diphtheria and tetanus toxoids of somewhat reduced potency have been released in the past.

It is believed that immunity to both diphtheria and tetanus is due, perhaps entirely, to circulating antitoxin. In both diseases a low serum antitoxin concentration provides adequate immunity, although diphtheria cases are occasionally encountered in persons who have previously been immunized. However, fatal cases are very uncommon. Tetanus in immunized persons is rare.

In the case of diphtheria, widespread immunization in many communities has led to the disappearance of diphtheria bacilli from the population, so that the unimmunized are also indirectly protected. Widespread immunization against diphtheria is advocated partly on account of this community immunity. In the case of tetanus no population immunity occurs and individual resistance to the disease is entirely

dependent on individual vaccination—apart from the special case of *tetanus neonatorum* which can be prevented by immunizing the mother who provides passive immunity to her baby.

Hypersensitivity reactions to both diphtheria and tetanus toxoids occur. Reactions are usually local and are mild, but they are occasionally severe and somewhat dangerous. Their occurrence has led to the introduction of vaccines of a high degree of purity, and also to the use of low dose preparations for boosting the immunity of adults. In addition, work is continuing with the aim of finding improved adjuvants, which have been particularly effective in the case of toxoid vaccines. As further data are collected on the extent and duration of the antitoxin response to toxoids, and on the effectiveness of adjuvant preparations, it has also been possible to recommend modifications to the immunization schedules, with the aim of obtaining a durable immunity with only a small number of injections.

Toxóides de difteria e de tétano (Resumo)

Desde que as vacinas toxóides foram introduzidas na década de 1920, o trabalho de muitos pesquisadores em todo o mundo resultou em importantes melhoramentos quanto à sua pureza e segurança, e em maior compreensão dos mecanismos por meio dos quais agem, bem como na racionalização das tabelas de imunização.

Embora a segurança das vacinas toxóides seja garantida em todos os países, por meio de processos adequados de controle, geralmente de acordo com as recomendações da OMS, ainda existe necessidade de melhorar seus padrões para que seja emitida uma única vacina—existem provas de que foram lançados anteriormente toxóides tanto de difteria como de tétano, de uma potência um tanto reduzida.

Acredita-se que a imunidade tanto à difteria como ao tétano, deve-se talvez inteiramente, às antitoxinas circulantes. Em ambas enfermidades uma antitoxina de soro de baixa concentração proporciona adequada imunidade, embora surjam ocasionalmente casos de difteria em pessoas imunizadas previamente. Entretanto, são pouco comuns os casos fatais. O tétano nas pessoas imunizadas é raro.

No caso da difteria, a imunização extensa em muitas comunidades resultou no desaparecimento dos bacilos de difteria da população, e portanto, os não imunizados são protegidos

indiretamente. A imunização extensa contra a difteria é aconselhada, particularmente devido a esta imunidade da comunidade. Quanto ao tétano, não há imunidade da população, e a resistência individual à enfermidade depende inteiramente de vacinação individual—aparte do caso especial do *tetanus neonatorum*, o qual pode ser evitado com a imunização da progenitora, a qual proporciona imunidade passiva ao filho.

Houve reações de hipersensibilidade tanto aos toxóides de tétano como de difteria. Essas reações são geralmente locais e de natureza branda, mas ocasionalmente são severas e um tanto perigosas. O seu aparecimento levou à introdução de vacinas de alto grau de pureza, e também ao uso de preparados de baixa dosagem para prolongar a imunidade dos adultos. Além disso, continuam os trabalhos a fim de encontrar adjuvantes melhorados, que demonstraram ser particularmente eficazes no caso de vacinas toxóides. A proporção que são colhidos dados sobre a extensão e a duração da reação das antitoxinas aos toxóides, e sobre a efetividade dos preparados adjuvantes, tem sido possível também recomendar modificações nas tabelas de imunização, com o fim de obter uma imunização duradoura com apenas um pequeno número de injeções.

Anatoxine diphtérique et tétanique (Résumé)

Depuis que l'on a commencé à employer les vaccins anatoxiques dans les années 20, les travaux de nombreux chercheurs du monde entier ont amené des améliorations importantes en ce qui concerne leur pureté et leur innocuité, une meilleure compréhension des mécanismes qui les font agir et la rationalisation des schémas d'immunisation.

Alors que l'innocuité des vaccins anatoxiques est assurée dans tous les pays grâce à des méthodes de contrôle appropriées conformément, en général, aux recommandations de l'OMS, la nécessité s'impose d'améliorer les normes davantage afin que l'on ne distribue qu'un vaccin absolument efficace—il a été constaté que des anatoxines diphtériques et légèrement moins actives ont été mises en vente dans le passé.

On croit savoir que l'immunité à l'égard de la diphtérie et du tétanos est peut-être entièrement causée par l'antitoxine circulante. Dans les deux affections, une faible concentration d'antitoxine sérique assure une immunité satisfaisante bien que l'on relève parfois des cas de diphtérie chez des personnes qui avaient été immunisées auparavant. Toutefois, des cas mortels sont très peu fréquents. Le tétanos chez les personnes immunisées est rare.

Quant à la diphtérie, l'immunisation générale a laquelle il est procédé dans un grand nombre de communautés a abouti à la disparition des bacilles diphtériques dans la

population, de sorte que les personnes non immunisées sont également protégées de façon indirecte. L'immunisation universelle est préconisée en partie en raison de cette immunité collective. En ce qui concerne le tétanos, il ne se produit aucune immunité de la population dans son ensemble, et la résistance individuelle à la maladie dépend entièrement de la vaccination individuelle—indépendamment du cas particulier de *tetanus neonatorum* que l'on peut prévenir en immunisant la mère qui confère une immunité passive à son bébé.

Il se produit des réactions d'hypersensibilité aux anatoxines diphtériques et tétaniques. Les réactions sont d'habitude locales et bénignes mais peuvent parfois être sévères et assez dangereuses. Leur fréquence a abouti à utilisation de vaccins d'un degré de pureté élevé ainsi qu'à l'emploi de préparations à faible dose pour renforcer l'immunité des adultes. En outre, les travaux se poursuivent en vue de trouver des adjuvants améliorés qui ont été particulièrement efficaces dans le cas de vaccins anatoxiques. A mesure que l'on réunit d'autres données sur l'étendue et la durée de la réponse antitoxique aux anatoxines et sur l'efficacité des préparations auxiliaires, il a été également possible de recommander des modifications aux schémas d'immunisation afin d'obtenir une immunité durable à l'aide d'un petit nombre d'injections seulement.

* * *

“A saúde começa em casa”

7 de abril de 1973

DIA MUNDIAL DA SAÚDE

25º Aniversário

da

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

1948-1973

* * *