

REACCIONES ADVERSAS A LA ANATOXINA TETANICA: CAUSAS Y TRATAMIENTO¹

Dr. W. G. White²

Se presentan los resultados preliminares del análisis de las tasas de reacción a la anatoxina tetánica, teniendo en cuenta diversos factores, y se hacen observaciones sobre las vías de aplicación (intramuscular y subcutánea), la posible conveniencia del empleo de material menos potente y la aparente inmunidad más duradera de la anatoxina adsorbida en comparación con la anatoxina simple

Antecedentes

Una exploración sobre la profilaxis del tétanos realizada en 1957, dio origen a la opinión de que los componentes tetánicos de la vacuna trivalente no incrementaban las reacciones que se producen en ciertas ocasiones. Esta conclusión surgió de la correspondencia con H. J. Parish, de los Laboratorios de Investigaciones Wellcome, y en un artículo del propio Parish *et al.* (1), tampoco se menciona ninguna reacción. Al mismo tiempo, la correspondencia con F. MacDonald (2) indicó que las reacciones de cualquier gravedad subsiguientes a la inyección de anatoxina tetánica deben de ser muy raras.

Teniendo como base estas y otras aseveraciones, se continuó protegiendo con esta anatoxina al mayor número posible de los empleados de la British Leyland (Austin-Morris) Ltd., en Oxford, Inglaterra, con la exclusión completa de suero antitetánico. Por ejemplo, durante 1960 se administraron 3,500 inyecciones de anatoxina líquida. Tal vez sea oportuno mencionar que en esa época la dosis de anatoxina tetánica se redujo de 1 ml a 0.5 ml, y si bien algunos fabricantes mantuvieron 20Lf por dosis, en ciertos casos se redujeron a 10 Lf. Otra modificación introducida en aquellos años fue la producción

en un medio de Mueller, pero se consideró improbable que cualquiera de esos cambios fuera causante de efectos adversos. En el Reino Unido no se empezó a utilizar anatoxina adsorbida hasta mediados de 1963.

Una reacción local a una primera inyección de anatoxina líquida iba seguida de otra más pronunciada a la segunda inyección (a pesar de los antihistamínicos) que obligaba al paciente a ausentarse del trabajo durante tres días. Se consultó sobre esta cuestión, particularmente en lo que se refiere a la tercera dosis de anatoxina tetánica. Cannon (3) mencionó "el caso curioso de verdadera reacción anafiláctica a la anatoxina tetánica", pero se consideró que esta reacción era rara y que siempre afectaba a un sujeto alérgico. El propio Cannon recomendó que para completar la serie de inyecciones a un sujeto que hubiera presentado reacción a una dosis anterior, debería administrarse 0.1 ml en lugar de 0.5 ml. Si no ocurría ninguna reacción, se podía administrar entonces el resto de la dosis al día siguiente. El paciente en cuestión reunía las condiciones para recibir una tercera inyección, y se siguió este procedimiento, pero experimentó una fuerte reacción con fiebre de 37°C, y tuvo que ausentarse del trabajo. En correspondencia posterior, el mismo Cannon convino en que "estas reacciones eran un poco más comunes de lo que solían ser".

Una reciente indagación de los trabajos publicados desde que se introdujo la ana-

¹ Trabajo presentado en la Tercera Conferencia Internacional sobre Tétanos, celebrada en São Paulo, Brasil, del 17 al 22 de agosto de 1970. El texto en inglés apareció en la Publicación Científica de la OPS 253, págs. 44-50, 1972.

² British Leyland (Austin-Morris) Ltd., División de Cowley, Cowley, Oxford, Inglaterra.

toxina tetánica en las Fuerzas Armadas Británicas no logró convencer sobre la manifestación de verdaderas reacciones anafilácticas desde la eliminación de la peptona, aunque Brindle y Twyman (4), de la Marina Británica, informaron de cuatro casos aislados, y Fardon (5) de otro. Se sigue aconsejando que se tenga siempre a mano adrenalina (¿ será acaso una repetición constante de la afirmación de Whittingham (6), quien mencionó una tasa de reacción local de 1 %, una general de 0.02 % y una anafiláctica de 0.003 % en 61,000 individuos que recibieron dos dosis por vía subcutánea?)

Experiencias y observaciones varias

Según los datos que poseemos, en los cinco años anteriores a 1962, aproximadamente 5,000 pacientes recibieron una o más dosis de anatoxina tetánica y solo se registraron seis reacciones locales de sensibilidad. Resultó difícil despertar interés a este respecto porque en aquella época se consideraba todavía que las reacciones eran el pequeño precio que había que pagar por la protección conferida y, posiblemente, esta opinión persiste todavía. Sin embargo, esto constituía un problema molesto para los que administraban numerosas inyecciones en los departamentos de medicina del trabajo, donde siempre se estimula al personal a que acuda a este servicio para la debida desinfección y cura cuando sufra cualquier cortadura, etc. Se considera que esta medida reduce la tasa de sepsis y mantiene a un mínimo las ausencias del trabajo por estas causas. Las reacciones dolorosas a la anatoxina tetánica no favorecerían la aceptación. La opinión del autor del presente artículo está admirablemente bien expresada por Yeager (7): la propagación de un rumor agranda rápidamente las reacciones, y el hecho de que un paciente esté ausente por una molestia en el brazo enseguida afecta el programa profiláctico.

A las 24 horas de haber recibido una inyección antitetánica líquida, la parte colorada del tatuaje de un paciente adquirió un

rojo intenso y se endureció sobresaliendo de manera asombrosa en comparación con los sectores azules. Esta reacción tan atípica estimuló nuevo interés y actividad, particularmente porque se pudo relacionar una sensibilidad entre el cinabrio (sulfuro de mercurio), empleado para las partes rojas de un tatuaje, y el mertiolato, utilizado entonces como agente de conservación, y que, contenido en grandes concentraciones en unguento, causaba sensibilización local (8). Se esperaba hallar otras causas asociadas simples de reacción; sin embargo, más adelante no surgió la oportunidad.

Volviendo a las causas de reacciones, Parish (9) había afirmado que estas eran raras y, por lo común, benignas. Se afirmaba que ya en 1942 se habían resuelto las dificultades causadas por el caldo de peptona durante la elaboración; sin embargo, en 1948 Wishart (10) informó de una tasa de 5 % de reacciones locales graves. Más aún, en 1966 Dull (11) y Kittler (12) discrepaban en cuanto a si la reacción era causada o no por la propia anatoxina. En 1952, Edsall (13) predijo con acierto que durante aquel decenio saldrían a relucir de nuevo las dificultades referentes a las reacciones, y concentró la atención en la necesidad de purificar la toxina o la anatoxina.

En 1961, McComb (14) describió los problemas de las reacciones a la anatoxina tetánica en dosis de refuerzo administradas a personal de cierta edad de las fuerzas armadas y a pacientes de consultorios industriales. Señaló que dosis de solo 0.2 Lf producían reacciones medibles en pacientes sensibilizados, lo que guarda cierta relación con la actuación del autor, a la que se hará referencia más adelante.

En 1963, Eisen (15) dio cuenta de las investigaciones a base de la prueba cutánea en una mujer que reaccionó después de las acostumbradas 48 horas subsiguientes a la administración subcutánea de una dosis de refuerzo de anatoxina tetánica adsorbida, según se suponía.

Schneider informó en 1964 (16) de cinco reacciones locales bastante fuertes a la anatoxina líquida administrada por vía *subcutánea* y sugirió—lo que parece ser la primera indicación registrada—que se utilizara la vía *intramuscular* porque era preferible desde el punto de vista de reducir a un mínimo las reacciones.

En 1966, Griffith (17) dio cuenta en Berna de un estudio de las reacciones clínicas a la anatoxina tetánica, en el que se registraron 26 reacciones tardías ocurridas al sexto o séptimo día, con más frecuencia después de la primera inyección que después de las siguientes. Se administraron por vía *subcutánea* inyecciones de 20 Lf por dosis de 0.5 ml de anatoxina líquida o adsorbida. Se observó reacción retardada a la primera inyección administrada a mujeres, lo que concuerda con una serie de casos registrados por el autor del presente artículo.

En 1967, Mahoney (18) informó de una serie de 2,000 inyecciones, 1,313 de anatoxina líquida y 567 adsorbida, con una tasa de reacción de 1.75% en el caso de la primera, y de 12.9% en el de la segunda. Una vez más se empleó la vía *subcutánea*, y se inyectaron dosis de 1 ml (10 Lf) con 2 mg de fosfato de aluminio por dosis, o sea en proporción de dos o tres veces mayor que la dosis de coadyuvante corrientemente empleado.

Burland *et al.* (19) hicieron hincapié en la conveniencia de la administración *subcutánea* profunda o *intramuscular* de vacunas con coadyuvantes, y Snell y Burland (20) en correspondencia reciente recomendaron que todas las vacunas con coadyuvante de hidróxido de aluminio se administraran únicamente por vía *intramuscular*, a fin de reducir las reacciones experimentadas con el antígeno trivalente a las 48 horas. Estos autores mencionan la cantidad de 2.5 mg de hidróxido de aluminio, y afirman que en esta concentración se puede reducir hasta la mitad la tasa de reacción experimentada con la vacuna líquida. Tal vez no se deberían comparar estrictamente los antígenos trivalentes con la anatoxina tetánica.

Adams y Smith (21), en su libro titulado *Tetanus*, se refieren a las reacciones de hipersensibilidad a la anatoxina tetánica y sugieren que son cada vez más comunes. Asimismo mencionan el trabajo del autor, presentado en Berna (22), en el que se dio cuenta de una tasa de reacciones de 0.5% en el caso de la anatoxina líquida y de 1% en el de la adsorbida.

Relihan (23) ha puesto de relieve las ventajas de la inyección *intramuscular* profunda de anatoxina adsorbida, y afirma que la tasa de reacción para esta vía es insignificante, si bien solo da cuenta de 100 inyecciones en cada grupo.

En el futuro se informará detenidamente de los proyectos que el autor llevó a cabo junto con sus colegas de la British Leyland (Austin-Morris) Ltd., en Oxford, y los que realizaron el Dr. Griffith y el Dr. Gall, de los Laboratorios de Investigaciones Wellcome. El análisis aquí presentado es el primero que se da a conocer de unos estudios que consistieron en pruebas de dosis de 0.5 ml de anatoxinas adsorbidas con contenido Lf y Al modificado, y con la observación de la tasa de reacción a las 48 horas, así como de la actividad antigénica mediante estudios serológicos. En ambos proyectos se utilizó el procedimiento estándar del Reino Unido de intervalos de 6 semanas y 6 meses, entre la primera y la segunda dosis, y entre la segunda y la tercera, respectivamente. El grupo del autor utilizó la vía *intramuscular*, pero en otro estudio el Dr. Griffith empleó el inyector de aire comprimido para administrar dosis de 0.5 ml por vía *subcutánea*, utilizando los mismos lotes de anatoxina adsorbida, y observó las reacciones al cabo de 24 horas.

En el estudio de Oxford se administraron por vía *intramuscular* en el deltoides más de 6,500 inyecciones, y al cabo de 48 horas se examinó a una gran proporción de los pacientes. Se ha confirmado que este es el momento en que ocurren con más frecuencia las reacciones. En este grupo de Oxford se obtuvieron más de 1,500 muestras de sangre, y el Dr. Gall, que trata de algunos aspectos

de la labor en su trabajo (24), procedió a la titulación del suero mediante el procedimiento acostumbrado en los Laboratorios de Investigaciones Wellcome.

En teoría, todas las inyecciones administradas con aguja fueron intramusculares, pero las administradas con el inyector fueron sin duda subcutáneas. El mismo autor recibió una inyección de 1 ml de hypaque (diatrizoato de sodio) en el brazo mediante un inyector de aire comprimido elaborado en Porton, Inglaterra. Para las radiografías tomadas por el Dr. Sheldon en el Hospital Radcliffe, Oxford, se empleó una técnica estándar, utilizando un bloque de madera para comprimir la región (25). La figura 1 muestra claramente el material en el exterior del músculo deltoides y, evidentemente, se encuentra en la región subcutánea (26).

Resultados preliminares

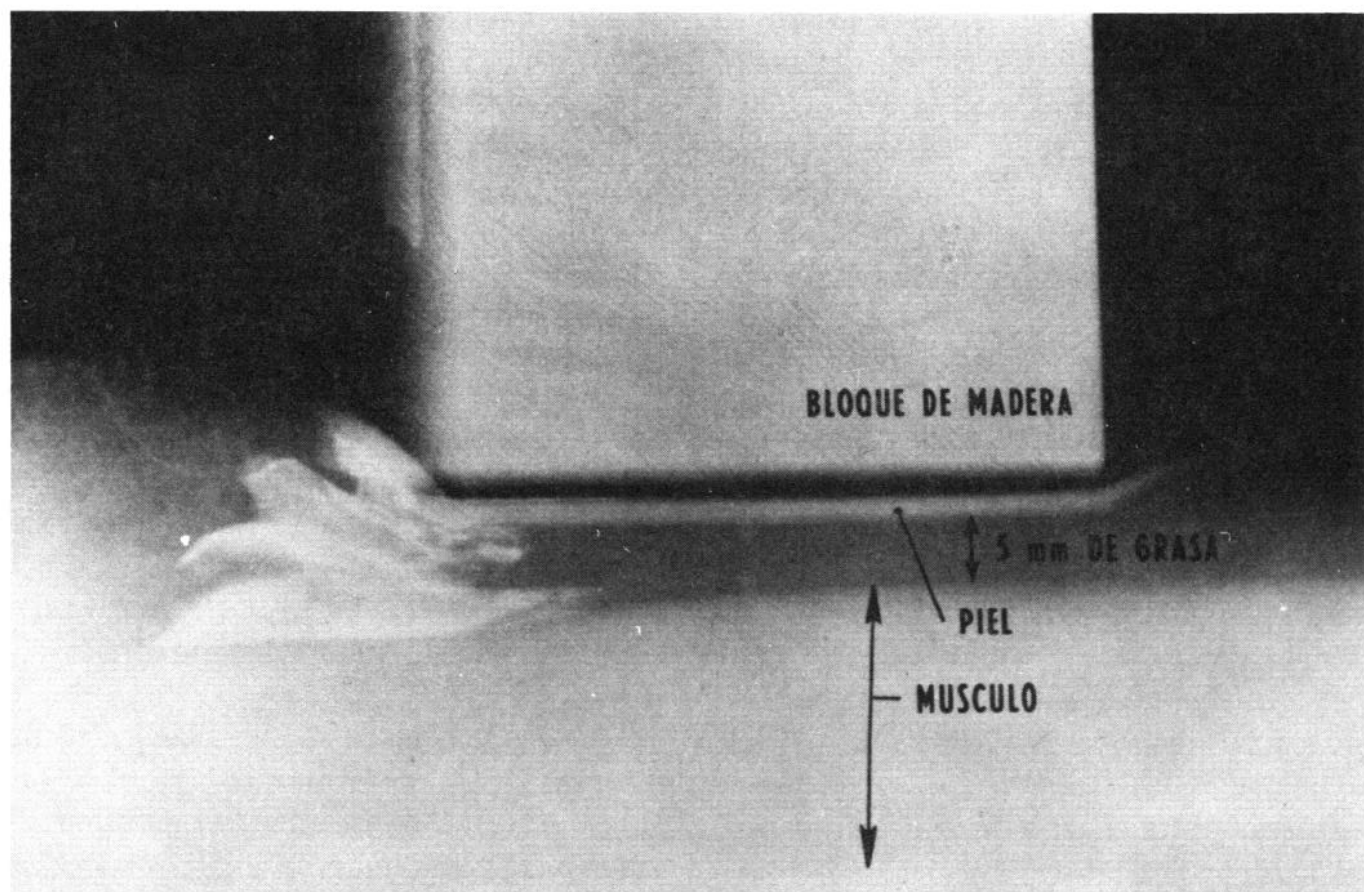
Se están analizando las tasas de reacción por edad, sexo, estación del año, material de ensayo, así como el orden de la inyección en

la serie (primera, segunda o tercera) de las dosis primarias, o subsiguientes o de refuerzo. En el cuadro 1 y siguientes se presentan los resultados preliminares.

La tasa de reacción obtenida en este ensayo comparado de cuatro anatoxinas adsorbidas distintas, administradas por vía intramuscular, fue aproximadamente de 2%, y los títulos de anticuerpos producidos por todos los lotes se consideraron más que adecuados. Cuando se redujo a la mitad la dosis Lf individual y el hidróxido de aluminio, la tasa de reacción en 1,500 inyecciones descendió de 3.4 a 1.5%. En otro material de fabricación comercial con 10 Lf y todo el contenido de Al (0.75 mg por dosis), la tasa de reacción fue de 2.3% en 1,400 inyecciones.

En el cuadro 2 figuran las cifras obtenidas con la administración de inyecciones por vía intramuscular durante un período más prolongado, y se ofrecen las cifras de las reacciones locales generales a la primera, segunda y tercera inyección, así como a la de refuerzo, de 1, 2.5, 7 y 1.5%, respectivamente.

FIGURA 1—Esta fotografía muestra la profundidad de penetración de la anatoxina tetánica administrada con el inyector Porton de aire comprimido (25).



CUADRO 1—Tasas de reacción local (20 mm o más de diámetro) a la anatoxina tetánica administrada por vía intramuscular.

Anatoxina	Al (mg)	Dosis (Lf)	Primera		Segunda		Tercera		Refuerzo		Porcentaje general
			Inyec. (No.)	Reacciones (%)	Inyec. (No.)	Reacciones (%)	Inyec. (No.)	Reacciones (%)	Inyec. (No.)	Reacciones (%)	
A	0.65	20	111	1.8	110	4.5	97	4.1	125	3.2	3.4
C	0.65	10	453	0.7	379	1.8	209	2.4	674	1.6	1.5
D	0.3	10	387	1.0	310	1.9	198	2.0	576	1.9	1.7
Otras	0.75	10	416	0.7	348	3.4	153	5.9	434	1.8	2.3

Si se seleccionan mediante el muestreo del 10%, únicamente los pacientes sin ninguna experiencia anterior con la anatoxina tetánica, las cifras se convierten en 1, 3 y 11%. La incidencia en las mujeres siguió la misma pauta pero resultó el *doble* de la correspondiente a los hombres. Las cifras de este cuadro de tasa combinada de reacciones se diferencian de las del cuadro relativo al ensayo comparado porque, en una fase, se emplearon dos tipos distintos de anatoxina en un consultorio durante un período limitado de tiempo y produjeron tasas de reacciones muy elevadas en las terceras dosis. Por consiguiente, este material se ha eliminado del cuadro 2 pero se incluye en el cuadro 3.

Las reacciones experimentadas en la serie de inyecciones administradas con el inyector de aire comprimido se presentan en el cuadro 3. En este caso, la tasa de reacción no aumenta de la segunda a la tercera inyección, como ocurrió con la administración intramuscular, pero los pacientes son menos numerosos.

El Dr. Griffith observó que las reacciones, en el caso del empleo del inyector de aire comprimido, se toleraban bien y no causa-

CUADRO 2—Tasa combinada de reacciones (20 mm o más: solo reacciones locales) a 6,740 inyecciones.

	Primera (%)	Segunda (%)	Tercera (%)
Sin corregir con respecto a la anatoxina anterior	1	2.5	7
Corregida por el 10% del muestreo	1	3	11

ban molestias, aun las que excedían de 20 mm. Probablemente las reacciones fueron más evidentes que las producidas por la inyección tradicional, las que resultaban naturalmente más intensas que las superficiales cuando la reacción medía 20 mm. Aunque los pacientes solo fueron visitados a las 24 horas, no se expresó ninguna alarma acerca de las reacciones tardías; de todas maneras, no se trató de investigar directamente esta cuestión. No obstante, es posible que pasaran inadvertidos algunos reactores tardíos porque el período de observación ulterior fue breve.

El cuadro 4 indica que menos del 0.5% de los pacientes manifestaron reacciones intensas.

Algunas de las reacciones intensas afectaron todo el brazo, e iban acompañadas de irritación o de una sensación de escozor que causó preocupación por la posible formación de un absceso, aunque no ocurrió ninguno. Unos cuantos sujetos experimentaron pirexia leve y tuvieron que ausentarse del trabajo durante un día o dos. Se observaron reacciones generales en 34 casos, 12 de los cuales no mostraron reacción local.

Además de la pirexia leve, algunos pacientes se quejaron de cefalalgia, y con frecuencia los sujetos sufrían, al parecer, de una infección intercurrente en proceso de incubación cuando recibieron la inyección, si bien no puede descartarse la posibilidad de que la inoculación causara la enfermedad. Ninguno de los casos revistió gravedad, ni tampoco su reacción podría describirse como anafiláctica.

CUADRO 3—Reacciones locales a la anatoxina tetánica administrada con inyector de aire comprimido (eritema de 20 mm o más).

Anatoxina adsorbida	Primera y de refuerzo		Segunda		Tercera		Porcentaje general		
	Al (mg)	Dosis (Lf)	Inyec. (No.)	Reacciones (%)	Inyec. (No.)	Reacciones (%)		Inyec. (No.)	Reacciones (%)
A	0.65	20	311	27	175	32	131	17	26
B	0.3	20	306	23	164	24	123	12	19
C	0.65	10	303	14	131	21	91	10	15
D	0.3	10	311	10	139	17	101	12	12

Las experiencias en Oxford con las reacciones tardías, a diferencia de las típicas que ocurren a las 48 horas, revelaron una incidencia de 8/63 en mujeres que recibieron la primera inyección. Sólo tres de 107 hombres manifestaron reacciones tardías; en estos tres se comprobaron experiencias anteriores con la anatoxina tetánica. Sin embargo, en el momento de las reacciones el título había descendido a <0.01 . En un informe complementario, el Dr. Gall analiza en detalle la relación entre las reacciones y los títulos de anticuerpos, pero el cuadro general sugiere que los reactores no se limitan a ningún margen de titulación determinado.

Cuando una reacción ha sido prolongada, el principal problema clínico estriba en la administración de las otras inyecciones para completar la serie y, en la medida de lo posible, se debe decidir a base de las determinaciones del título de antitoxina. A este respecto conviene mencionar los trabajos de McComb (14) y Trinca (27), quienes se inclinaron en favor de las dosis reducidas de anatoxina para las inyecciones de refuerzo, y confirmaron que en el caso de 20 pacientes se había completado la serie con anatoxina adsorbida de potencia de $\frac{1}{10}$ (2 Lf) sin que ocurriera ninguna reacción grave (en los sujetos que habían reaccionado anteriormente), y con una excelente titulación final en el grupo reactor y en los que recibieron la dosis de refuerzo. Estos resultados han sido confirmados en los trabajos realizados por el Ejército Británico (comunicación personal) utilizando TABT

por vía intradérmica en dosis de 2 Lf para la profilaxis habitual.

Las titulaciones de antitoxina en el suero, obtenidas en 25 sujetos antes y un mes después de la administración de una dosis de refuerzo de 2 Lf de anatoxina adsorbida, corroboraron las observaciones realizadas por muchos otros expertos al respecto de que esta pequeña dosis sirve de refuerzo, y los pacientes que han mostrado reacciones a inyecciones anteriores de anatoxina (como en el caso de 18 de estos 25) la toleran bien.

Conclusiones

Los resultados vienen a apoyar el empleo de material menos potente para individuos sensibles, siendo más fácil utilizar este material que medir y administrar dosis de 0.1 ml de anatoxina de plena potencia mediante una jeringa. Se plantea la duda entre utilizar anatoxina adsorbida por vía intradérmica o por el método intradérmico mediante el inyector de aire comprimido porque, por ejemplo, se observa una incidencia mayor de reacciones locales de breve duración (un año), incluso con la anatoxina líquida (22), o nódulos granulomatosos que persisten por

CUADRO 4—Gravedad de la reacción (local) de las inyecciones administradas por vía intramuscular (6,740).

Reacción			
Intensa	—	Más de 120 mm	•• 33
Menor	—	20–120 mm	•• 137

un período más prolongado, inclusive la formación de queloides cicatrizales cuando se usa anatoxina absorbida (28 y 29). Los resultados plantean también la cuestión de si no podría utilizarse material menos potente para los grupos que acusan las mayores tasas de reacción, es decir, en los casos de la tercera inyección y hasta en las de refuerzo. Se realizarán nuevos estudios para determinar si la inmunidad es duradera. A este respecto es interesante señalar que el autor se encontró con algunas sorpresas en el grupo observado después de la notificación de los resultados a corto plazo en la conferencia de Berna (22).

Los datos en los cuadros 5 y 6 confirman que resultó excesivo el número de sujetos no protegidos entre los que recibieron anatoxina simple. La anatoxina adsorbida parece conferir una inmunidad más duradera. Este tema se sigue estudiando todavía y se espera informar al respecto a su debido tiempo.

CUADRO 5—Niveles de antitoxina en el suero de adultos transcurrido un período de 2 a 4 años después de la administración de tres inyecciones de anatoxina tetánica a intervalos de 6 semanas y 6 meses.

Anatoxina	Personas	Porcentaje con <0.01 unidades por ml
Simple	66	13.6
Adsorbida	61	1.6

CUADRO 6—Niveles de antitoxina en el suero de adultos transcurrido un período de 2 a 4 años después de la administración de tres inyecciones de anatoxina tetánica a intervalos de 3 semanas y 6 meses.

Anatoxina	Personas	Porcentaje con <0.01 unidades por ml
Simple	24	12.5
Adsorbida	19	0

Resumen

Las experiencias de las vacunaciones anti-tetánicas realizadas por el autor durante más de 15 años entre los empleados de la British Leyland (Austin Morris) Ltd., en Oxford,

Inglaterra—utilizando anatoxina tetánica con exclusión completa del suero anti-tetánico—se comparan con los resultados obtenidos por otros expertos e investigadores, en lo que se refiere a las reacciones adversas observadas después de la vacunación.

Durante los cinco años anteriores a 1962, cuando se administró esta anatoxina tetánica a unos 5,000 pacientes, solo se observaron seis casos de reacciones locales de sensibilidad. Se consideraba entonces que estas reacciones eran el pequeño precio que se tenía que pagar por la protección conferida.

Al examinar las vías de aplicación—subcutánea e intramuscular—, se sugiere que es preferible la vía intramuscular, utilizando anatoxina adsorbida, ya que en este caso la tasa de reacciones es insignificante.

En una serie de cuadros se presentan los resultados preliminares del análisis sobre las tasas de reacción por edad, sexo, estación del año y material de ensayo, así como el orden de administración de las inyecciones de la serie primaria (primera, segunda y tercera) o subsiguientes o de refuerzo. Estas tasas de reacción local se basaron en la observación de eritema de 20 mm o más. Se tuvieron en cuenta tanto las reacciones típicas, que ocurren a las 48 horas, como las tardías. En una de las experiencias de inyecciones administradas por vía intramuscular a 6,740 pacientes, se observó que 33 de ellos (menos del 0.5%) manifestaron reacciones intensas (eritema de más de 120 mm). Algunas de las reacciones intensas afectaron todo el brazo e iban acompañadas de irritación, pero no ocurrió ningún caso de absceso. Otras reacciones incluyeron pirexia leve y cefalalgia. Ninguno de los casos revistió gravedad, ni tampoco su reacción podría describirse como anafiláctica.

En casos de reacción prolongada, el principal problema clínico es la administración de las otras dosis para completar la serie; en lo posible, la decisión debe basarse

en la determinación del título de antitoxina. Las observaciones indican la conveniencia de administrar dosis pequeñas de refuerzo en los pacientes que han mostrado reacciones a inyecciones anteriores. También se apoya el empleo de material menos potente para individuos sensibles, pero se harán estudios para determinar si la inmunidad en este caso es duradera. Por último se observó que la anatoxina tetánica adsorbida parece conferir una inmunidad más duradera que

la anatoxina simple, pero este aspecto se sigue estudiando. □

Agradecimiento

El autor hace constar su agradecimiento a sus colegas, el Dr. Barnes y el Dr. Barker, y a los Laboratorios de Investigaciones Wellcome por la ayuda recibida, sin olvidar a su secretaria, al personal de enfermería y los empleados de la British Leyland, quienes facilitaron las muestras de sangre, así como al Dr. J. W. G. Smith, quien estimuló y ofreció orientación sobre esta labor.

REFERENCIAS

- (1) Parish, H. J., *et al.* *Brit Med J* 1:639, 1957.
- (2) MacDonald, F., (Parke, Davis) (Comunicación personal, 1957).
- (3) Cannon, . (Comunicación personal, 1961).
- (4) Brindle, M. J. y Twyman, D. G. "Allergic Reactions to Tetanus Toxoid." *Brit Med J* 1:1116, 1962.
- (5) Fardon, D. F. "Unusual Reactions to Tetanus Toxoid." *J Amer Med Assoc* 199:125, 1967.
- (6) Whittingham, H. E. "Anaphylaxis Following Administration of Tetanus Toxoid." *Brit Med J* 1:292, 1940.
- (7) Yeager, L. B. "Problems of Immunizing College Adults." *Arch Environm Health* 15: 502-7, 1967.
- (8) Lake, . (Comunicación personal, 1963).
- (9) Parish, H. J. *Antisera, Toxoids, Vaccines and Tuberculin in Prophylaxis and Treatment.* Edinburgh and London, Livingstone, 1954.
- (10) Wishart, F. O. y Jackson, L. K. "Tetanus Toxoid: The Recall Dose." *Canad J Public Health* 39:181-6, 1948.
- (11) Dull, H. B. "Reactions to Tetanus Toxoid." *JAMA* 196:493, 1966.
- (12) Kittler, F. J., *et al.* "Reactions to Tetanus Toxoid." *Sth Med J (Gghm, Ala)* 59:149-53, 1966.
- (13) Edsall, G. "Immunization of Adults against Diphtheria and Tetanus." *Amer J Public Health* 42: 393-400, 1952.
- (14) McComb, J. A. y Levine, L. "Adult Immunization II." *New Engl J Med* 265:1152-3, 1961.
- (15) Eisen, A. H., *et al.* "Reactions to Tetanus Toxoid." *New Eng J Med* 269:1408-11, 1963.
- (16) Schneider, C. H. "Reactions to Tetanus Toxoid." *Med J Aust* 2:303-5, 1964.
- (17) Griffith, A. H. "Clinical Reactions to Tetanus Toxoid." En L. Eckmann (ed). *Principles on Tetanus. International Conference on Tetanus, Proceedings, Bern, 15-19 July 1966.* Huber, 1967.
- (18) Mahoney, L. J., *et al.* "Combined Active-Passive Immunization against Tetanus in Man." *Canad Med Assoc J* 96:1401, 1967.
- (19) Burland, W. L., *et al.* "Reactions to Combined Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine." *Med Off* 119:17, 1968.
- (20) Snell, E. S. y Burland, W. L. "Intramuscular Site for Adjuvant Vaccines." *Med Off* 123: 36, 1970.
- (21) Adams, E. B. *et al.* *Tetanus.* Oxford, Blackwell, 1969.
- (22) White, W. G. y Ungar, J. "Practical Aspects of Tetanus Prophylaxis in a Factory Population." En L. Eckmann (ed.). *Principles on Tetanus. International Conference on Tetanus, Proceedings, Bern, 15-19 July 1966.* Huber, 1967, págs. 401-8.
- (23) Relihan, M. "Reactions to Tetanus Toxoid." *J Irish Med Assoc* 62:390, 430-4, 1969.
- (24) Gall, D. "Reactors to Tetanus Toxoid and Their Immune Status." En *International Conference on Tetanus, Third, São Paulo, 17-22 August 1970.* Washington, D.C., PAHO Scientific Publication 253:51-6, 1972.
- (25) Meema, H. E. *et al.* *Radiology* 82:411, 1964.
- (26) White, W. C. "Porton Jet Injector." *Brit Med J* 2:472, 1969.
- (27) Trinca, J. C. "Active Tetanus Immunization (reduced reinforcing dose of absorbed toxoid)." *Med J Aust* 2:389-92, 1963.
- (28) Ellis, M. *Symposium on tetanus in Great Britain,* Leeds, 1967.
- (29) Ellis, M. (Comunicación personal, 1970).

BIBLIOGRAFIA

- Butler, N. R. *et al.* "Advantage of Aluminium Hydroxide Adsorbed Combined Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines for the Immunization of Infants." *Brit Med J* 1:663, 1960.
- Edsall, G. "Diphtheria, Tetanus and Pertussis Immunization." *Arch Environm Hlth* 15: 473-7, 1967.
- Edsall, G., *et al.* "Excessive Use of Tetanus Toxoid Boosters." *JAMA* 202:1, 1967.
- Ministerio de Defensa (Reino Unido). (Comunicación personal).
- Peebles, T. C., *et al.* "Tetanus Toxoid Emergency Boosters." *New Engl J Med* 280:575, 1969.

Sauer, L. W., y Tucker, W. H. "Immune Responses to Diphtheria, Tetanus and Pertussis, Aluminum

Phosphate Adsorbed." *Amer J Public Health* 44: 784-8, 1954.

Vollum, R. L. (Comunicación personal, 1957).

Adverse reactions to tetanus toxoid: causes and treatment (Summary)

The author's experience, extending over more than 15 years, with administration of antitetanus vaccination to the employees of British Leyland (Austin Morris) Ltd., Oxford, England (using tetanus toxoid to the complete exclusion of antitetanus serum) is compared with the results obtained by other experts and investigators in terms of adverse reactions recorded after the vaccination.

During the five years prior to 1962, when this tetanus toxoid was administered to some 5,000 subjects, only six local sensitivity reactions were noted. The view at that stage was that these reactions were the small price that had to be paid for the protection conferred.

As regards routes of administration—subcutaneous or intramuscular—it is suggested that the intramuscular route is preferable, using adsorbed toxoid, since the reaction rate is then insignificant.

A number of tables are presented showing the preliminary results of the analysis of reaction rates by age, sex, season of the year, material on trial, and the position of the injection in the course, i.e. first, second or third in primary or subsequent or booster. These local reaction rates were determined by the presence of an erythema

20 mm or more. Both typical reactions, which develop in 48 hours, and late reactions were taken into account. In one series of injections administered intramuscularly to 6,740 patients, only 33 (less than 0.5%) had severe reactions (erythema measuring over 120 mm). Some of the severe reactions involved the whole upper arm and were accompanied by irritation, but there were no cases of abscess. Other reactions included mild fever and headache. None of the cases was at all serious, and neither could the reactions be described as anaphylactic.

In cases of sustained reaction, the main clinical problem is the administration of the remaining doses to complete the course; wherever possible, the decision should be based on determination of the antitoxin titer. Observations indicate the desirability of giving small booster doses to those patients who have displayed reactions to previous injections. There is also evidence to support the use of lower-strength material for sensitive individuals, but studies will be done to determine whether in that case the immunity is lasting. Finally, observations seem to show that adsorbed tetanus toxoid gives longer-lasting immunity than plain toxoid, but this point is still being investigated.

Reações adversas à anatoxina tetânica: causas e tratamento (Resumo)

Comparam-se as experiências com as vacinações antitetânicas que o autor realizou durante mais de 15 anos entre os empregados da British Leyland (Austin Morris) Ltd., em Oxford, Inglaterra—utilizando anatoxina tetânica com exclusão completa do soro antitetânico—com os resultados obtidos por outros especialistas e pesquisadores no que se refere às reações adversas observadas após a vacinação.

Durante os cinco anos anteriores a 1962, quando se administrou esta anatoxina tetânica a cerca de 5.000 pacientes, só se observaram seis casos de reações locais de sensibilidade. Na época, consideravam-se essas reações como o pequeno preço que se tinha que pagar pela proteção proporcionada.

No exame das vias de aplicação—subcutânea e intramuscular—sugere-se, de preferência, a via

intramuscular, utilizando-se anatoxina absorvida, já que nesse caso a taxa de reações é insignificante.

Apresentam-se, numa série de quadros, os resultados preliminares da análise sobre a taxa de reação por idade, sexo, estação do ano e material de ensaio, bem como a ordem de administração das injeções da série primária (primeira, segunda e terceira) ou das subseqüentes ou de reforço. Essas taxas de reação local basearam-se na observação de eritema de 20 mm ou mais. Levaram-se em conta tanto as reações típicas, que ocorrem em 48 horas, como as tardias. Numa das experiências com injeções administradas por via intramuscular em 6.740 pacientes, observou-se que 33 deles (menos de 0,5%) manifestaram reações intensas (eritema de mais de 120 mm). Algumas das reações intensas afetaram todo o

braço e se fizeram acompanhar de irritação, não tendo ocorrido porém nenhum caso de abscesso. Outras reações incluíram pirexia leve e cefalalgia. Nenhum dos casos revestiu-se de gravidade e nem se poderia descrever sua reação como anafilática.

Em casos de reação prolongada, o principal problema clínico é a administração das outras doses que completam a série; na medida do possível, a decisão deve basear-se na determinação do título de antitoxina. As observações

indicam a conveniência de administrar doses pequenas de reforço nos pacientes que revelaram reações a injeções anteriores. Também se apoia o emprego de material menos potente para indivíduos sensíveis, mas realizar-se-ão estudos para determinar-se, nesse caso, a imunidade é duradoura. Finalmente, observou-se que a anatoxina antitetânica absorvida parece proporcionar imunidade mais duradoura do que a anatoxina simples, embora prossigam os estudos sobre esse detalhe.

Réactions défavorables a l'anatoxine tétanique: causes et traitement (Résumé)

Les expériences réalisées pendant plus de 15 ans par l'auteur avec les vaccinations anti-tétaniques parmi les employés de la British Leyland (Austin Morris) Ltd., à Oxford (Angleterre) —en recourant à l'anatoxine tétanique à l'exclusion complète du sérum anti-tétanique—sont comparées aux résultats obtenus par d'autres experts et chercheurs pour ce qui est des réactions défavorables constatées après la vaccination.

Au cours de cinq années qui ont précédé 1962 et pendant lesquelles cette anatoxine tétanique a été administrée à quelque 5.000 patients, on n'a observé que six cas de réactions locales de sensibilité. On considérerait alors que ces réactions étaient le prix bon marché qu'il fallait payer pour obtenir la protection voulue.

Lorsqu'on examine les voies d'application—sous-cutanée et intra-musculaire—on suggère d'utiliser de préférence la seconde en employant l'anatoxine absorbée puisque dans ce cas le taux de réaction est insignifiant.

Dans une série de tableaux, on présente les résultats préliminaires de l'analyse sur les taux de réaction par âge, par sexe, par saison de l'année et matériel d'expérimentation ainsi que l'ordre d'administration des injections de la série primaire (première, deuxième et troisième), des autres séries ou de la série de soutien. Ces taux de réaction locale se fondent sur l'observation d'érythème de 20 mm ou plus. On a tenu compte

tant des réactions typiques qui se produisent dans les 48 heures que des réactions tardives. Dans une des expériences d'injections administrées par voie intra-musculaire à 6.740 patients, il a constaté que 33 d'entre eux (moins de 0,5%) ont été l'objet de réactions intenses (érythème de plus de 120 mm). Quelques-unes de ces réactions intenses ont affecté tout le bras et étaient accompagnés d'irritation; toutefois, aucun cas d'abcès n'a été constaté. Parmi d'autres réactions constatées, citons une pyrexie légère et une céphalalgie. Aucun des cas n'a vraiment été grave et aucune réaction ne pourrait être décrite comme anaphylactique.

Dans les cas de réaction prolongée, le principal problème clinique est l'administration des autres doses pour compléter la série; dans la mesure du possible, il faudra que la décision s'appuie sur la détermination du titre d'antitoxine. Les observations faites indiquent l'utilité d'administrer de petites doses de soutien aux patients dont l'organisme a réagi à des injections antérieures. On recommande également l'utilisation d'un matériel moins puissant pour les individus sensibles tandis que des études seront effectuées pour déterminer si l'immunité dans ce cas est durable. Enfin, on a constaté que l'anatoxine tétanique absorbée semble conférer une immunité plus durable que l'anatoxine simple mais cet aspect est encore l'objet d'étude.