

# REACCIONES SECUNDARIAS AL TOXOIDE TETANICO<sup>1</sup>

P. E. Christensen<sup>2</sup>

*De 1947 a 1970 se administraron en Dinamarca más de 2.5 millones de inyecciones de toxoide tetánico adsorbido, sin registro de defunciones, y un solo caso de complicación neurológica con secuelas. Sin embargo, se ha venido notando que este producto es un agente sensibilizador excelente pero que ocasiona todo tipo de reacciones alérgicas. Por lo tanto, se recomiendan estudios adicionales a fin de obtener la máxima protección con el mínimo riesgo de complicaciones.*

Las condiciones de Dinamarca en cierto modo se prestan a la evaluación de las reacciones secundarias a las vacunas, pues, la población del país tiene un tamaño apropiado (unos 4.8 millones de habitantes), la cobertura del personal médico es considerable y se dispone de un sistema centralizado de notificación razonablemente bueno. Casi todas las vacunas empleadas para inmunizar a la población proceden de una sola institución, el Statens Serum-institut, de Copenhague. Por eso el número de dosis suministradas puede calcularse con gran exactitud, y la comparación de las cifras con el número de inyecciones para las que el Estado ha remunerado a los médicos indica que se utiliza cerca del 85% de las dosis facilitadas.

En cuanto a la notificación de reacciones secundarias a las vacunas, es tradicional desde hace muchos años que los médicos que observan efectos graves de esta naturaleza informen al Seruminstitut y soliciten información sobre el tratamiento de la enfermedad real y sobre la continuación de la inmunización con los antígenos empleados. A partir de 1948 este autor ha venido reuniendo personalmente todos los datos obtenidos sobre reacciones secundarias al toxoide diftérico y tetánico. Por lo tanto,

considera que se dispone de un cálculo bastante aproximado de la frecuencia de las reacciones vacunales más graves, en especial las que resultan mortales o causan daños permanentes. Es probable que la tasa de notificación de defunciones oscile entre 90 y 100%; es posible que el porcentaje que corresponde a los casos con secuelas—principalmente neurológicas—sea algo menor. Entre los casos en que no se producen daños permanentes se observan reacciones graves como choque agudo y, seguramente, se notifica también un porcentaje elevado de esos casos. Como en otros países, las reacciones menos espectaculares o de menor importancia solo se notifican en Dinamarca como es natural, de manera esporádica.

Para proceder a una estimación fidedigna de las reacciones vacunales menores es indispensable una supervisión estricta de todos los individuos de un grupo vacunado de tamaño razonable. Por ejemplo, Griffith ha publicado los resultados de investigaciones de este tipo en relación con el toxoide tetánico. Esta reacción de menor importancia no influye mucho en los argumentos en favor o en contra de la aceptabilidad de una vacuna.

Las observaciones expuestas sirven de base a las cifras que se presentan. El cuadro 1 ofrece la información reunida sobre defunciones ocurridas tres días después de

<sup>1</sup> Este trabajo apareció en inglés en la *Publicación Científica de la OPS 253* (1972).

<sup>2</sup> Del Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca.

CUADRO 1—Defunciones ocurridas en el término de tres días después de la inyección de vacuna en relación con el total de inyecciones administradas.

Período	Composición de la vacuna							
	Tétanos 12 Lf		Tétanos 12 Lf Difteria 50 Lf		Tétanos 12 Lf Difteria 12 Lf		Tétanos 7 Lf Difteria 30 Lf 16 × 10 <sup>9</sup> Org. Pertussis	
	Inyec- ciones	Defun- ciones	Inyec- ciones	Defun- ciones	Inyec- ciones	Defun- ciones	Inyec- ciones	Defun- ciones
1947-1951	68,000	0	570,000	3	73,000	0	—	—
1952-1960	620,000	0	2,000,000	0	550,000	0	—	—
1961-1970	1,850,000	0	670,000	0	610,000	0	2,500,000	10

la inyección de cualquiera de las vacunas que contienen toxoide tetánico así como el total estimado de inyecciones en los distintos períodos. La división de las cifras contenidas en el cuadro obedece a las razones siguientes: de 1947 a 1951 los toxoides diftéricos utilizados eran menos puros, lo que puede haber contribuido a tres defunciones de niños de 5 ó 6 meses después de la inmunización contra la difteria y el tétanos. A partir de 1952 los toxoides eran de un tipo que hoy sería aceptable y, por consiguiente, no se justifica incluir las tres defunciones ocurridas antes de ese año, en cifras cuya finalidad consiste en ofrecer información sobre el riesgo que actualmente acompaña al empleo de vacunas de toxoide tetánico. Desde 1952 hasta la fecha, se han administrado unas 2.5 millones de inyecciones de vacuna monovalente de toxoide tetánico sin que ocurriera una sola defunción. Así, cabe afirmar que de ahora en adelante no se prevé ninguna defunción subsiguiente a la vacunación antitetánica. Pero la cuestión no es tan sencilla. Se ha tomado en consideración la posibilidad de una coincidencia con la muerte repentina inesperada que ocurre con una elevada tasa de frecuencia durante el segundo, tercero y cuarto mes de vida, para luego disminuir hasta la edad de 10 ó 12 meses. En Dinamarca se emplea principalmente la vacuna monovalente antitetánica para inmunizar a los adultos pero casi nunca para niños menores de un año; por lo tanto, la coincidencia con una muerte repentina

inesperada sería improbable. El mismo argumento es aplicable en el caso de los 1.1 millones de inyecciones de toxoide diftérico y tetánico administradas a personas mayores de 15 años, en particular a reclutas militares. Las cifras presentadas permiten afirmar que no se registraron casos mortales después de los 3.6 millones de inyecciones recibidas por adultos. Además, se han administrado 2.67 millones de inyecciones de vacuna mixta antidiftérica y antitetánica a niños, que en una proporción de 60 a 70% con seguridad tenían de 5 a 7 meses de edad, y más del 90% menores de 2 años, sin que se registrara una sola defunción. Esto es más difícil de comprender porque, según un cálculo estadístico basado en la tasa de muerte repentina inesperada en Dinamarca, cabe prever la coincidencia con la inyección de la vacuna una o dos veces al año. A los efectos de comparación, se presentan las cifras de la vacuna trivalente. Entre diez casos de defunción, cuatro o cinco no pudieron distinguirse ni clínica ni patológicamente de los de muerte repentina inesperada. No se ha podido hallar ninguna explicación aceptable de estos hechos misteriosos. Se puede llegar a la conclusión de que se han administrado más de seis millones de inyecciones de vacuna que contenía toxoide tetánico sin que ocurriera ningún caso mortal. Esta cifra es muy útil para evaluar las ventajas y los inconvenientes de la inmunización antitetánica.

El cuadro 2 presenta el número total de reacciones generales al toxoide tetánico

**CUADRO 2—Total de reacciones generales al toxoide tetánico monovalente notificadas en Dinamarca, 1952-1970 (2.5 millones de inyecciones).**

	No. de casos	No. de inyecciones
Casos de efectos nocivos		
Defunciones	0	
Supervivencia con secuelas neurológicas	1	≥4
Glomerulonefritis	1	2
Ningún daño permanente		
Colapso agudo	2	1, 1
Alergia tardía		
Urticaria, artralgia, linfadenitis (8 <sup>o</sup> día)	3	1, 1, 1
Urticaria persistente durante >1 mes	2	≥4, 6
Polirradiculitis	1	4

monovalente notificadas. Las cifras se refieren al total de inyecciones, es decir, a los 2.5 millones de inyecciones administradas de 1952 a 1970. Como se observará, se notificaron dos casos de un tipo I que se ha denominado "nocivo" porque podría influir en la aceptabilidad de la vacuna. Desgraciadamente, se conocen muy pocos detalles acerca del caso que experimentó secuelas neurológicas. Se trataba de un muchacho de unos 15 años que después de una inyección de refuerzo, porque había sufrido traumatismo, manifestó un trastorno parecido a la polirradiculitis que terminó causando daños irreversibles. El caso de glomerulonefritis se conoce con todos los detalles:

*Historia clínica 1:* Una joven de 18 años de edad, esposa de un médico, recibió la primera inyección de vacuna antitetánica a raíz de haberla mordido un perro, sin experimentar ninguna reacción importante. Al cabo de un mes recibió una segunda inyección, y a los cuatro o cinco días manifestó una reacción alérgica con urticaria, artralgia, dolores abdominales, vómitos y malestar general. Después de la administración de hormona adrenocorticotrófica los síntomas desaparecieron, pero al suspender el tratamiento se manifestaron de nuevo en forma de glomerulonefritis con características nefróticas, edema extenso, hema-

turia e hipertensión con cefalalgia. Los síntomas cedieron después de cuatro meses, pero persistía una ligera proteinuria, edema periódico y hematuria microscópica. No se pudo demostrar ninguna etiología estreptocócica. A la edad de 22 años, la paciente mostraba una concentración de 0.12 UI de antitoxina tetánica por ml de suero.

Entre las reacciones generales sin secuelas clínicas se experimentaron casos espectaculares como los dos de colapso agudo que se describen a continuación:

*Historia clínica 2:* Una niña de 11 años, hija de un médico, manifestó choque después de la supuesta primera inyección de toxoide tetánico. Tras la aplicación de epinefrina y masaje cardíaco se restableció. No se podía excluir la posibilidad de que la paciente hubiera recibido con anterioridad toxoide tetánico junto con la vacuna antidiftérica; de todas maneras, probablemente no se disponía de vacuna mixta en las fechas de la supuesta inmunización antidiftérica. Se afirmó que el choque era anafiláctico, pero no se observaron estigmas anafilácticos específicos. A los dos meses de este episodio, el contenido de antitoxina tetánica en el suero de la paciente era de 17 UI por ml.

*Historia clínica 3:* Una niña de 4 años manifestó choque a los 15 minutos de haber recibido la primera inyección de toxoide tetánico. Se la trasladó al hospital donde se restableció con el tratamiento de epinefrina y oxígeno. No se observaron signos específicos de choque anafiláctico.

No se puede negar que han ocurrido algunos casos más de esta naturaleza, pero seguramente no fueron muchos. Si no hay ninguna asociación con signos de choque anafiláctico, es difícil —o incluso imposible— cualquier afirmación acertada acerca del mecanismo patógeno. Estos casos impresionan profundamente al paciente, o a sus padres, y al médico interesado, pero no influyen en la aceptabilidad de la vacuna siempre que el resultado no sea mortal.

Entre los casos de alergia tardía se informó de tres con la manifestación típica de la

enfermedad de suero al octavo día subsiguiente a la inyección. Es probable que esta clase de reacción clínica fue provocada por una reacción en el nivel molecular entre la antitoxina, que alcanza una concentración importante al octavo día, y el antígeno liberado constantemente del coadyuvante de hidróxido de aluminio. Una forma más curiosa de reacción de este tipo es la persistencia de la urticaria durante meses después de la inyección de una dosis de refuerzo. A este respecto se ha supuesto que una concentración elevada de la antitoxina que ya existe en el suero reacciona con el toxoide que se libera constantemente para dar un complejo antígeno-antitoxina equilibrado que causa reacción vascular continua. A continuación se menciona un ejemplo:

*Historia clínica 4:* Una mujer de 28 años, después de la serie primaria de inyecciones administradas muchos años antes, recibió dos dosis de refuerzo porque en los últimos dos años había sufrido lesiones. Después de la tercera dosis de refuerzo manifestó urticaria que persistió durante más de un mes. El trastorno fue tratado con esteroides, y las erupciones cutáneas cedieron. La prueba de escarificación cutánea con una solución de 0.1 Lf de toxoide tetánico purificado resultó positiva y provocó la reaparición de la urticaria. Después, la paciente se negó a someterse a otras pruebas para aclarar el fenómeno y no se pudo obtener tampoco una muestra de suero.

El último caso que se describe es de polirradiculitis típica y ocurrió después de una dosis de refuerzo de toxoide tetánico en un plazo característico de la alergia tardía.

*Historia clínica 5:* Se trataba de un muchacho de 14 años, que no había sufrido antes otras enfermedades y que a la edad de 5, 6 y 15 meses había sido inmunizado con vacuna antidiftérica y antitetánica. Diez días antes de que aparecieran los verdaderos síntomas, el muchacho recibió una dosis de refuerzo de toxoide tetánico sin experimentar ninguna reacción inmediata. Transcurridos

otros diez días empezó a quejarse de dolores y rigidez de la nuca, y experimentó náuseas, vómitos y dolores frontales. No se observaron signos de infección. A los pocos días contrajo polirradiculitis, con debilitamiento de grupos musculares del lado derecho (alrededor del ojo y en la extremidad inferior) y pérdida de reflejos profundos. El paciente ingresó en el hospital donde todos los exámenes corroboraron el diagnóstico de polirradiculitis. Con el tratamiento de prednisona los síntomas fueron desapareciendo y, en unas pocas semanas, el muchacho se restableció. El contenido de antitoxina tetánica en el suero era de  $>100$  UI.

Naturalmente, no se puede afirmar con seguridad la existencia de una relación causal entre esta enfermedad y la inyección de toxoide tetánico. Con frecuencia la polirradiculitis se presenta sin causa demostrable, y es fácil sostener que este caso fue una simple coincidencia. Sin embargo, el momento en que se manifestó la enfermedad y el elevado contenido de antitoxina en el suero del paciente indican la posibilidad de que una reacción alérgica en los tejidos que rodean las raíces de los nervios causara esta reacción clínica especial. Así mismo la respuesta favorable al tratamiento de prednisona concuerda con esta opinión. Sea cual fuere la realidad, este caso advirtió una vez más la importancia de evitar la inmunización excesiva, indicando la conveniencia de revisar las instrucciones sobre el empleo de toxoide tetánico.

En cuanto a las reacciones locales subsiguientes a la inyección de vacuna de toxoide tetánico adsorbido, el autor no tiene mucho que añadir a las experiencias dadas a conocer por otros investigadores v.g., Griffith en la segunda Conferencia sobre el tétanos. La experiencia del propio autor con la vacunación de varios miles de personas, en su mayoría de más de 15 años, indica que las reacciones locales de más de 5 cm de diámetro son muy raras en la misma persona después de las tres primeras inyecciones. Sin embargo, si se reciben más de tres

inyecciones en pocos años, aumenta la incidencia y gravedad de las reacciones locales.

El autor, al informar sobre un grupo de unas 50 personas sometidas a la hiperinmunización con el fin de producir antitoxina tetánica humana, hizo las siguientes observaciones:

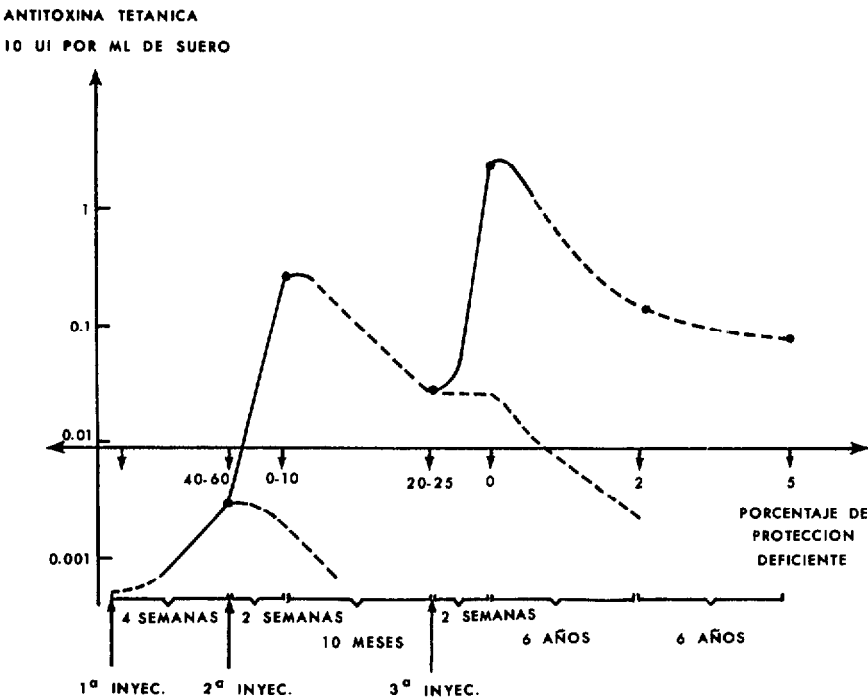
Veinte personas recibieron la quinta inyección de toxoide simple (25 Lf) porque se quejaban de que la cuarta inyección les había producido nódulos pruriginosos. Once de las personas recibieron la inyección en el brazo, y en dos casos apareció edema pruriginoso extenso en el plazo de 24 horas, en unos de ellos hasta el antebrazo, que llegó a alcanzar dimensiones críticas. Ambos pacientes recibieron antihistamínicos, y las reacciones desaparecieron en unos días. Nueve de las 20 personas recibieron toxoide simple en la región infraclavicular y, a las 24 horas, cuatro de ellas mostraron edemas pruriginosos de 8 a 10 cm alrededor del punto de la inyección.

Otras 20 personas recibieron la quinta inyección en forma de toxoide tetánico adsorbido normal. Varias de ellas presentaron también reacciones locales que cubrían una región de 5 a 10 cm, y en la mayoría de los individuos de este grupo persistieron las reacciones menores alrededor del punto de la inyección durante más de una semana.

Esos datos llevan a la conclusión de que las reacciones graves con resultados mortales o daños irreversibles son muy raras después de la administración de toxoide tetánico. No obstante, pueden ocurrir reacciones clínicas molestas e incluso espectaculares a consecuencia de la capacidad sensibilizante del toxoide tetánico y, naturalmente, la frecuencia y la gravedad de esas reacciones aumentarán con el número de inyecciones, si bien se han observado reacciones pronunciadas incluso después de la primera inyección.

Si se consideran estos hechos a la luz de las curvas de la antitoxina que muestran la duración de la inmunidad después de la

FIGURA 1—Duración de la inmunidad después de la inmunización activa contra el tétanos (Scheibel et al.) (2).



inmunización activa antitetánica preparadas por Inga Scheibel *et al.* (2), figura 1, es evidente que no hay necesidad de una revacunación frecuente para obtener la inmunidad requerida. Por consiguiente es contraindicada su administración ante la posibilidad de reacciones secundarias. Puesto que solo un 5% de las personas debidamente inmunizadas muestran menos de 0.01 UI a los 12 años después de la serie básica de inyecciones, no hay ninguna razón para administrar sistemáticamente dosis de refuerzo a intervalos menores de 10 a 12 años, y son ya muchos los países que han adoptado este intervalo en sus recomendaciones para la revacunación antitetánica. De todas maneras, esta recomendación se formula a reserva de que ocurra un traumatismo después de dos años de las tres inyecciones básicas, en cuyo caso es indicada la revacunación como medio de proteger a las personas con escasa formación de antitoxina. A continuación se debe mantener el intervalo de 10 años.

#### Resumen

Según un cálculo de la frecuencia de defunciones y daños permanentes después

de la inmunización con toxoide tetánico, este procedimiento es relativamente inocuo. Así, de 1947 a 1970 se administraron en Dinamarca más de 2.5 millones de inyecciones de toxoide tetánico adsorbido, sin que se registrara ninguna defunción y solo un caso de complicaciones neurológicas con secuelas.

Por otro lado, se demuestra cada vez más que el toxoide tetánico es un agente sensibilizador excelente que origina toda clase de reacciones alérgicas. La intensidad y frecuencia de estas reacciones aumenta con el número de inyecciones repetidas. Las reacciones alérgicas varían desde una leve reacción local inflamatoria hasta un fuerte edema. También se han notificado reacciones generales como urticaria (que a veces persiste durante varias semanas), artralgia, nefrosis y choque anafiláctico (hasta ahora sin resultado mortal).

Así, el principio más importante de la inmunización antitetánica activa debe ser un equilibrio apropiado de la dosis y la administración contra las reacciones secundarias, a fin de obtener la máxima protección con el mínimo riesgo de complicaciones. □

#### REFERENCIAS

- (1) 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.
- (2) Scheibel, I., *et al.* "Duration of Immunity to Diphtheria and Tetanus after Active Immunization". *Acta Path Microbiol Scand* 67:380, 1966.

#### Side Reactions to Tetanus Toxoid (Summary)

An estimate of the frequency of death and permanent damage following immunization with tetanus toxoid indicates that this procedure is relatively innocuous. Thus, from 1947 until 1970 more than 2.5 million injections of adsorbed tetanus toxoid have been given in Denmark with no reports of death and only a single case of neurological complications with sequelae.

On the other hand, it is becoming evident that tetanus toxoid is an excellent sensitizing agent which gives rise to all types of allergic reactions. These seem to increase in intensity and frequency

with increasing numbers of reinjections, and range from mild inflammatory local reactions to heavy edematous local reactions, while systemic reactions such as urticaria (sometimes persisting for weeks), arthralgia, nephrosis, and anaphylactic shock (as yet without fatal outcome) have been reported.

Thus the main principle of active tetanus immunization must be to balance the dosage and administration against the side reactions so as to obtain optimum protection with a minimum risk of complications.

### Reações secundárias ao toxóide tetânico (Resumo)

Segundo indica um cálculo da frequência de óbitos e de lesões permanentes posteriores à imunização com toxóide tetânico, esse procedimento é relativamente inócuo. Assim, de 1947 a 1970 administraram-se na Dinamarca mais de 2,5 milhões de injeções de toxóide tetânico adsorvido sem que se informasse qualquer óbito e com apenas um caso de complicações neurológicas com seqüelas.

Por outro lado, vem-se evidenciando que o toxóide tetânico é um agente sensibilizador excelente que origina toda a classe de reações alérgicas. A intensidade e a frequência dessas reações

parece aumentar com a repetição de injeções. As manifestações alérgicas locais variam desde leves reações inflamatórias até fortes edemas, e entre as reações gerais registraram-se a urticária (às vezes com persistência de várias semanas), a artralgia, a nefrose e o choque anafilático (até agora sem conseqüências fatais).

Portanto, o princípio mais importante da imunização antitetânica ativa deve ser o equilíbrio entre a dose, sua administração e as reações secundárias, em grau que possibilite obter proteção máxima com um risco mínimo de complicações.

### Réactions secondaires á l'antitoxine tétanique (Résumé)

Il ressort d'une étude effectuée sur la fréquence des décès et des lésions permanentes causées par l'immunisation avec une antitoxine tétanique que cette méthode est relativement inoffensive. C'est ainsi que de 1947 à 1970, on a administré au Danemark plus de 2,5 millions d'injections d'antitoxine tétanique par voie orale. On n'a enregistré aucun décès et un seul cas de complications neurologiques avec séquelles.

D'autre part, il devient de plus en plus manifeste que cette antitoxine est un excellent agent sensibilisateur qui donne lieu à divers types de réactions allergiques. L'intensité et la fréquence de ces réactions augmentent avec le nombre de

rappels, les réactions allant d'une légère réaction locale inflammatoire à un gros oedème. Par ailleurs, on a également constaté des réactions d'ordre général comme l'urticaire (qui persiste parfois durant plusieurs semaines), l'arthralgie, la néphrose et le choc anaphylactique (jusqu'ici sans issue mortelle).

Aussi le principe le plus important de l'immunisation antitetanique active est-il de parvenir à équilibrer de façon appropriée la dose et son administration contre les réactions secondaires afin d'obtenir une protection maximale et un risque minimal de complications.