

Original

Reacciones adversas por toxoide tetánico

N. Rubira, M. A. Baltasar, M. T. Dordal, L. Pau y E. Martí

Unitat de Diagnòstic de Reaccions Adverses Medicamentoses. Hospital del Mar. Barcelona

Fundamento: La aparición de reacciones adversas, sobre todo locales pero también sistémicas, debidas a la administración de toxoide tetánico son frecuentes. En la patogenia de estas reacciones se han implicado mecanismos inmunológicos de tipo I, III y IV. El objetivo de este estudio ha sido analizar las características de los pacientes remitidos por haber presentado reacciones adversas tras la administración de toxoide tetánico y valorar la rentabilidad de un protocolo diagnóstico que utiliza pruebas cutáneas frente a toxoide tetánico y merthiolate. **Métodos:** Se revisaron 20 consultas por reacciones sistémicas y 15 consultas por reacciones locales. Se determinaron anticuerpos IgG específicos frente a toxoide tetánico, se realizaron pruebas epicutáneas e intradermorreacción frente a merthiolate y pruebas cutáneas (*prick test* e intradermorreacción) frente a toxoide tetánico. En los casos necesarios se realizó una pauta de desensibilización. **Resultados:** La mayoría de los pacientes tenían títulos protectores de anticuerpos IgG específicos. El estudio de hipersensibilidad a merthiolate fue negativo en todos los casos. Las pruebas cutáneas a toxoide tetánico fueron positivas en el 73% de los pacientes que habían sufrido reacciones locales y sólo en el 23% de los que habían sufrido reacciones sistémicas. **Conclusiones:** En los casos de reacciones sistémicas, las pruebas cutáneas tienen un alto valor predictivo negativo, ya que todos los pacientes con reacciones sistémicas y estudio negativo toleraron la readministración. Ningún paciente con reacción local retardada y estudio positivo toleró la desensibilización, por lo que no parece ser útil en el caso de estas reacciones.

PALABRAS CLAVE: Toxoide tetánico / Hipersensibilidad / Pruebas cutáneas / Desensibilización.

Adverse Reactions to Tetanus Toxoid

Background: Systemic and, in particular, local adverse reactions after the administration of tetanus toxoid are frequent. Type I, III, and IV immunological mechanisms have been implicated in the pathogenesis of these reactions. The objective of this study was to determine the characteristics of patients referred to our center because of adverse reactions following the administration of tetanus toxoid as well as to assess the suitability of a diagnostic protocol that included to perform skin tests with tetanus toxoid and merthiolate. **Methods:** A total 20 patients who sought medical care because of systemic reactions and 15 patients because of local reactions to tetanus toxoid were reviewed. Specific IgG antibodies against tetanus toxoid were determined and patch test and intradermal reaction with merthiolate and skin tests (*prick test* and intradermal reaction) with tetanus toxoid were performed. In those cases in which is was deemed necessary, a desensitization schedule was instituted. **Results:** Most patients showed protecting titers IgG antibodies. The study of hypersensitivity to merthiolate was negative in all cases. Skin tests with tetanus toxoid were positive in 73% of patients who had developed local adverse reactions and in only 23% of those who had suffered from systemic reactions. **Conclusions:** In cases of systemic reactions to tetanus toxoid, skin tests have a high negative predictive value since all patients with systemic reaction and negative studies tolerated re-administration of the compound. None of the patients with delayed local reaction and positive results tolerated desensitization, so that it does not seem to be useful in the case of such reactions.

KEY WORDS: Tetanus toxoid / Hypersensitivity / Skin tests / Desensitization.

La inmunización con toxoide tetánico (TT) forma parte del calendario de vacunaciones recomendado en la infancia y se aconsejan dosis de recuerdo cada diez años. La reacción adversa más frecuente es una reacción local caracterizada por

dolor y sensibilidad en la zona de administración, que se presenta entre un 50-85% de las inmunizaciones, eritema, y edema en el 20-30% y, más raramente en menos del 2%, edema y tumefacción importante¹. La aparición de reacciones anafilácti-

Tabla I. Características de los pacientes

Tipo de reacción	N.º de pacientes	Sexo		Edad media (intervalo) ^a	Antecedentes de atopía	Tiempo medio reacción-estudio (intervalo) ^a
		V	M			
Local	15	2	13	48,3 (7-74)	2	1,9 (0,4-6)
Sistémica	13	5	8	24 (6-53)	1	14 (0,4-43)

V: varón; M: mujer

^aExpresado en años

cas es extremadamente rara; de un total de 15.752 dosis administradas en niños menores de 6 años no se detectó ningún caso² y en adultos, tras 158.230 dosis la incidencia fue del 0,001%³. En cambio, en un estudio retrospectivo de 740 reacciones adversas, el 13% se consideraron anafilactoides, aunque en menos del 1% las pruebas cutáneas resultaron positivas⁴. La aparición de reacciones adversas no inmunológicas, de tipo neurológico, son relativamente frecuentes con la administración del toxoide tetánico asociado al toxoide Pertussis en niños. Estas reacciones pueden variar desde las más leves (somnolencia, irritabilidad, vómitos y síndrome febril), hasta las graves complicaciones neurológicas (convulsiones simples febriles, hipotonía, encefalopatía y muerte).

El objetivo de este estudio fue analizar las características de los pacientes remitidos por haber presentado reacciones adversas tras la administración de toxoide tetánico y valorar la rentabilidad del protocolo diagnóstico utilizado en nuestro servicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se incluyeron inicialmente en el estudio un total de 35 pacientes remitidos por haber presentado reacciones adversas tras la administración de toxoide tetánico. Del total, 15 pacientes consultaron por reacción local (eritema y tumefacción), que fue de aparición inmediata en el 30% de los casos, dentro de las dos horas siguientes en el 20% y transcurridas más de 24 horas en el 50%.

Del resto, 20 pacientes consultaron por reacción sistémica. Ocho referían urticaria generalizada, cuatro exantema, uno había presentado disnea, dos pacientes pérdida de conocimiento, cuatro pacientes crisis convulsivas febriles y un paciente irritabilidad. Los pacientes con clínica no sugestiva de

ser desencadenada por mecanismo inmunológico (n=7) se excluyeron del estudio (la mayoría eran niños con reacciones tras la administración de la vacuna DTP). Los pacientes restantes (n=13) habían presentado reacciones inmediatas en el 27% de los casos, en un término de dos horas otro 27% y el 46% restante transcurridas 24 horas después de haberles administrado el toxoide tetánico.

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla I.

Laboratorio. Se determinó la IgG sérica específica para TT (Enzimo inmunoensayo, EIA, límite de detección de 0.01 U/ml). Se consideraron títulos protectores los superiores a 0,1 UI/ml.

Pruebas cutáneas. Se realizaron pruebas epicutáneas con Merthiolate (0,1% en Petrolatum) lectura a las 48 y a las 96 horas.

Prick test. Se realizó mediante prueba de pun-tura con lanceta con punta de 1 mm para prick de DHS (Bayer). Como control positivo se utilizó clorhidrato de histamina (10 mg/dl) y como negativo, suero fisiológico. La lectura se realizó a los 15 minutos y se consideró como positiva la que presentó un diámetro superior o igual a 3 mm.

Intradermorreacción. Se llevó a cabo mediante administración intradérmica de 0,02 ml, consiguiendo una pápula de 3 mm de diámetro, la lec-

Tabla II. Pauta de desensibilización/tolerancia

Dosis ^a	Volumen (ml)	Dilución	Vía
1.	0,02	1:1000	IDR
2.	0,02	1:100	IDR
3.	0,02	1:10	SC
4.	0,05	1:1	SC
5.	0,10	1:1	SC
6.	0,15	1:1	SC
7.	0,20	1:1	SC

^aDosis cada 20 minutos.

IDR: intradermorreacción; SC: subcutánea.

Tabla III. Características de los pacientes y resultados de las reacciones locales

Caso	Sexo	Edad (años)	Latencia	Tiempo transcurrido (años)	Serología (UI/ml)	Prick TT	IDR TT	Tolerancia/desensibilización
1	M	70	> 24 horas	6	0,46	Negativo	+ Retardada	Reacción retardada
2	M	36	?	?	1,16	+ Inmediata	N.R.	N.R.
3	M	52	?	1	N.R.	Negativo	+ Retardada	Reacción retardada
4	V	43	?	1	N.R.	Negativo	Negativa	Sí
5	M	42	Inmediata	1	0,49	Negativo	Negativa	N.R.
6	M	57	Inmediata	0,5	2,79	Negativo	+ Inmediata	N.R.
7	V	7	> 24 horas	0,2	N.R.	Negativo	+ Retardada	N.R.
8	V	33	Horas	0,5	2,12	Negativo	+ Retardada	N.R.
9	M	35	> 24 horas	?	Negativa	Negativo	+ Retardada	N.R.
10	M	66	?	4	0,40	Negativo	Negativa	Reacción retardada
11	M	40	Horas	4	0,97	Negativo	Negativa	N.R.
12	M	74	> 24 horas	0,3	0,75	Negativo	+ Retardada	Reacción retardada
13	M	69	> 24 horas	5	9,11	Negativo	+ Inmediata	N.R.
14	M	42	Horas	3	Negativa	Negativo	+ Inmediata	N.R.
15	M	59	Inmediata	1	0,99	Negativo	+ Inmediata	N.R.

V: varón; M: mujer; TT: Toxoide Tetánico; IDR: intradermorreacción; N.R.: no realizado; ?: desconocido; +: positivo

tura se realizó a los 20 minutos y retardada a las 24 horas; se utilizó como control negativo suero fisiológico. Se consideró positiva cuando se produjo un incremento del doble de la pápula inicial o una pápula superior o igual a 6 mm de diámetro. Se realizó con merthiolate (Ifidesa-Aristegui 0,001%) y con toxoide tetánico 1/1000 y 1/100 (Anatoxal Te Berna: 12,5 Lf/0,5 ml y Merthiolate 0,01%).

Se realiza reexposición subcutánea o pauta de desensibilización progresiva según protocolo de Carey y Meltzer⁵ (Tabla II). Se inició con el paciente asintomático y con controles previos y cada 20 minutos de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. Se realizó en todos los casos la misma pauta; sólo se cambió la terminología por ser reexposición y no desensibilización cuando el estudio era negativo.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes presentaban cifras protectoras de anticuerpos antitoxoide tetánico (el 83% de los pacientes que consultaron por reacciones locales y el 66% de los que consultaron por reacciones sistémicas). El estudio de hipersensibilidad a merthiolate, tanto las pruebas epicutáneas como las de intradermorreacción, resultó negativo en todos los casos.

Reacciones locales. En el 6% (1/15) de los pacientes el *prick test* resultó positivo de inmedia-

to; este paciente rechazó proseguir el estudio. El 77% (10/13) de las pruebas intradérmicas resultaron positivas (4 inmediatas y 6 transcurridas 24 horas). De los 4 pacientes con estudio negativo, uno toleró la reexposición subcutánea, uno presentó una reacción local a las 24 horas y en dos no se realizó por presentar anticuerpos protectores. Los tres pacientes con prueba intradérmica positiva a los que se les realizó la pauta de desensibilización presentaron reacciones locales retardadas.

Reacciones sistémicas (Tabla IV). De los trece casos, en uno resultó positivo el estudio de forma inmediata, tanto el *prick test* como la prueba intradérmica, y dos casos fueron positivos de forma retardada. Así, el 15% de los *prick test* fueron positivos, uno de forma inmediata y otro retardado, y el 23% de las intradermorreacciones resultaron positivas, dos transcurridas 24 horas. De estos tres pacientes con estudio positivo, dos rechazaron la desensibilización y uno presentó prurito generalizado y tos durante ésta, sin lesiones cutáneas ni alteraciones hemodinámicas. Todos los pacientes con estudio negativo toleraron la reexposición subcutánea.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a toxoide tetánico se han relacionado con varios factores: número de pautas de administración, dosis y vía y la presen-

Tabla IV. Características de los pacientes y resultados de las reacciones sistémicas

Caso	Sexo	Edad (años)	Clínica	Latencia	Tiempo transcurrido (años)	Serología (UI/ml)	Prick TT	IDR TT	Tolerancia/desensibilización
1	M	33	Urticaria + local	> 24 horas	2	N.R.	+ Retardado	+ Retardada	Reacción inmediata
2	M	65	Exantema	Horas	10	0,69	Negativo	Negativa	Sí
3	V	40	Urticaria	Horas	0,5	1,26	+ Inmediato	+ Inmediata	N.R.
4	M	63	Urticaria	Inmediata	33	0,28	Negativo	Negativa	Sí
5	V	42	Exantema	?	1	0,88	Negativo	Negativa	Sí
6	V	33	Urticaria	Horas	25	Negativa	Negativo	Negativa	Sí
7	M	33	Díscnea	> 24 horas	0,5	0,112	Negativo	Negativa	Sí
8	M	63	Urticaria	> 24 horas	43	Negativa	Negativo	Negativa	Sí
9	V	34	Urticaria	?	28	N.R.	Negativo	Negativa	Sí
10	M	62	Urticaria	Inmediata	27	N.R.	Negativo	Negativa	Sí
11	M	53	Exantema + local	> 24 horas	10	Negativa	Negativo	+ Retardada	N.R.
12	M	3/4	Exantema	> 24 horas	0,4	N.R.	Negativo	Negativa	Sí
13	V	7	Urticaria	?	7	1,87	Negativo	Negativa	Sí

Abreviaturas explicadas al pie de la tabla III.

cia de adyuvantes en la preparación (merthiolate, hidróxido de aluminio). Varios estudios han mostrado una correlación directa entre los niveles de anticuerpos IgG contra el toxoide tetánico y el grado de reacción local^{6,7}. En la patogenia de estas reacciones se implicaría una reacción inmunológica tipo III (fenómeno de Arthus) de inicio a las 2-8 horas, con depósito de anticuerpos circulantes con el toxoide local que inducirá una respuesta inflamatoria. En el presente estudio, la mayoría de los pacientes presentaban títulos protectores de anticuerpos antitoxoide tetánico (83% en el grupo de reacciones sistémicas y 67% en el grupo de las locales). En todos los casos con serología negativa habían pasado más de 2 años desde la reacción adversa hasta el estudio y en la mayoría, más de 10 años, mientras que cuando habían transcurrido menos de dos años, hasta el estudio, todos los casos en los que se realizó la serología mostraron títulos protectores. Algunos autores recomiendan la realización de la serología frente a TT previa a la dosis de recuerdo, para evitar inmunizaciones innecesarias y evitar el riesgo de reacciones adversas⁸.

Una segunda posibilidad en la patogenia de las reacciones locales retardadas sería la debida a una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV por la presencia de merthiolate en la preparación. En los pacientes presentados, el estudio de hipersensibilidad a merthiolate fue negativo en todos los casos, tanto las pruebas epicutáneas como las de intradermorreacción.

También se han implicado respuestas inmunológicas tipo I, (mediadas por IgE) en reacciones anafilácticas^{8,9} y en reacciones locales inmediatas¹⁰. El papel de los anticuerpos IgE específicos frente a toxoide tetánico es discutible, ya que se han detectado títulos en sujetos sanos inmunizados: en un estudio se detectaron en 10/32 individuos, sobre todo en atópicos¹¹ y en otro, en el 25% de los casos, sobre todo en la primera semana tras la administración¹². En el presente estudio no se han realizado determinaciones de IgE sérica frente a toxoide tetánico, por lo que no podemos valorar su rentabilidad diagnóstica.

Si se comparan los datos epidemiológicos de los dos grupos, reacciones locales y sistémicas, se pueden observar algunas diferencias importantes: el claro predominio en el sexo femenino, la mayor edad y el menor tiempo transcurrido hasta el estudio en el grupo de las reacciones locales. En ninguno de los dos grupos la atopía parece ser un factor determinante. en ambos grupos las reacciones fueron con más frecuencia retardadas, a partir de las 2-4 horas de la administración (70% de las locales y el 73% de las sistémicas).

En cuanto a la rentabilidad diagnóstica del estudio, las pruebas cutáneas fueron positivas en el 73% de las reacciones locales (11/15), mientras que únicamente lo fueron en el 23% de las sistémicas (3/13). Es importante la realización de la lectura retardada a las 24 horas de las pruebas cutáneas, *prick test* e intradermorreacción, previa a la administración subcutánea, debido a la gran frecuencia

de resultados positivos retardados, sobre todo en las reacciones locales (en 6/11, 54,6%). Las pruebas cutáneas en los casos de reacciones sistémicas tienen un alto valor predictivo negativo, ya que todos los casos toleraron la reexposición.

La desensibilización se ha mostrado eficaz y ha inducido tolerancia en reacciones a fármacos tipo I, como penicilina e insulina. La desensibilización únicamente se realizó en tres de los 6 casos con reacción local y estudio positivo retardado, y provocó reacciones locales retardadas múltiples en todos los puntos de administración subcutánea; parece, por tanto, no ser útil en el caso de reacciones locales retardadas. No se puede valorar el resultado de la desensibilización en los otros casos debido a que no se realizó por diferentes motivos: presencia de anticuerpos protectores o pendientes de resultado, o rechazo por parte de los pacientes. En un caso de reacción sistémica apareció tos y prurito generalizado inmediatamente tras la primera dosis subcutánea, sin lesiones cutáneas ni alteraciones hemodinámicas, de difícil interpretación, ya que esta paciente había presentado una reacción retardada local y sistémica y las pruebas cutáneas fueron positivas retardadas.

La variabilidad en la patogenia de las reacciones adversas a toxoide tetánico comporta diferentes patrones de resultados en las pruebas cutáneas y una diferente respuesta a la pauta de desensibilización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sutter RW. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1994; 271: 1629.
2. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. Nature and rate of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-660.
3. Smiths RE, Wolnisky C. Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza and poliomyelitis immunizations: *Ann Allergy* 1962; 20: 809-813.
4. Jacobs CR, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982; 247: 40-42.
5. Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992; 69: 336-338.
6. Peebles TC, Levine L, Eldred MC, Edsall G. Tetanus toxoid emergency booster. *N Engl J Med* 1969; 280: 575-581.
7. Levine L, Edsall G. Tetanus toxoid: hat determines reaction proneness? *J Infect Dis* 1981; 144: 376.
8. Schröder JP. Avoidance of hyperergic reactions after booster tetanus toxoid vaccination. *Lancet* 1992; 340: 379.
9. Prish HJ, Oackley CL. Anaphylaxis after injection of tetanus toxoid: a report of a case. *Br Med J* 1940; 1: 294-295.
10. Lleonart-Bellfill R, Cisteró-Bahima A, Cerdá-Trias MT, Olivé-Pérez A. Tetanus toxoid anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 1991; 75: 870.
11. Piletta PA, Pasche Koo F, Saurat JH, Hauster C. Immediate local reaction to tetanus toxoid booster: *Allergy* 1997; 52: 676-677.
12. Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, Bzzini B. Total and IgE antibody levels following booster immunization with adsorbed and non adsorbed tetanus toxoid in humans. *Ann Allergy* 1985; 54: 148-151.
13. Aalberse RC, van Ree R, Danmerman A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 169-171.

N. Rubira García
P/ Torreblanca 31, 4º - 3ª
08190 Sant Cugat del Vallès
Barcelona