

Reacciones adversas a toxoide tetánico: pauta, desensibilización y seguimiento clínico inmunológico

P. Cots, A. Marín, C. Juste(*), J.L. Eseverri y J. Botey

Servicio de Alergología. () Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Materno-Infantil Valle de Hebrón. Barcelona.*

Fundamento: La prevención del tétanos se consigue de forma eficaz mediante la inmunización activa. Desde su utilización se han observado reacciones adversas tanto locales como sistémicas. Se plantea la metodología diagnóstica seguida en el Servicio de Alergología del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron y la experiencia de los autores en la desensibilización y seguimiento de estos pacientes. **Métodos:** Se han estudiado 13 pacientes que presentaron reacciones sistémicas tras la inmunización antitetánica. Se han realizado pruebas cutáneas frente a toxoide tetánico (*prick* e intradérmica), prueba epicutánea con merthiolate al 0,1% y determinación en sangre de IgE total y anticuerpos IgG antitetánicos. **Resultados:** Las pruebas cutáneas frente a toxoide tetánico fueron positivas en intradérmica en 5 pacientes; en cuatro de ellos, los valores de IgG antitetánica fueron inferiores a 1 UI/ml (cifra protectora de corte). En tres de estos pacientes se realizó una pauta de desensibilización completa sin problemas, con controles serológicos de IgG posteriores que mostraban una buena respuesta a la inmunización. **Conclusiones:** Dadas la morbilidad y la mortalidad de las infecciones causadas por *Clostridium tetani*, es necesario intentar la vacunación antitetánica en todos los casos en los que sea posible. La aplicación de protocolos diagnósticos y de desensibilización puede ser de gran ayuda.

PALABRAS CLAVE: Desensibilización / Reacción adversa / Toxoide tetánico.

Adverse Reactions to Tetanus Toxoid

Background: Tetanus prophylaxis is effectively achieved by means of active immunization. However, both local and systemic reactions may occur after immunization. The diagnostic work-up used in the Service of Allergy of "Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron" is described as well as the authors' experience in desensitization and follow-up of these patients. **Methods:** A total of 13 patients developed systemic reactions after antitetanic immunization were evaluated. The following diagnostic studies were performed: skin tests against tetanus toxoid (prick testing and intradermal reaction), patch tests with 0.1% merthiolate, and measurement of serum levels of total IgE and antitetanic IgG antibodies. **Results:** Intradermal reaction to tetanus toxoid was positive in five patients; in four of them antitetanic IgG concentrations were lower than 1 U/mL (protecting cut-off value). In three patients, a complete desensitization schedule was successfully performed with subsequent IgG serological controls showing a good response to immunization. **Conclusions:** Given the morbidity and mortality of infections caused by *Clostridium tetani* it is necessary to attempt antitetanic vaccination in all cases in which this procedure may be possible. The application of diagnostic and desensitization protocols may be of great help.

KEY WORDS: Desensitization / Adverse reactions / Tetanus toxoid.

El tétanos es una enfermedad que causa serios problemas a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en más de 500.000 las muertes anuales de las que el tétanos es responsable. La sustancia implicada en la etiopatogenia de esta enfermedad es una exotoxina (tetanoespasmina) elaborada por *Clostridium tetani*, un bacilo pequeño, móvil, grampositivo, anaerobio y

esporulado. La inmunización activa de la población constituye la forma mejor y más efectiva de prevención del tétanos. En 1927 Ramon y Zoeller mostraron que el toxoide tetánico producía una estimulación activa de la inmunidad en el hombre, pero no estuvo disponible para la inmunización humana hasta 1938¹. Desde su utilización se han venido observando reacciones adversas que com-

prenden desde alteraciones locales (13%) hasta anafilaxias con compromiso vital (1:1.000.000), pasando por reacciones sistémicas variadas (0,2%). Estas reacciones adversas parecen estar directamente relacionadas con el número de inmunizaciones y el título de anticuerpos protectores².

El toxoide se administra en España junto con la vacuna antidiftérica y antipertusis celular, como un triple antígeno (DTP), a los 2, 4 y 6 meses de edad, una dosis de recuerdo a los 18 meses (DT), dos dosis de refuerzo a los 4 y 6 años y una dosis de DT adultos a los 14 años. La protección activa frente al tétanos deberá mantenerse con la administración de nuevas dosis cada 5 ó 10 años, que es el tiempo que se mantienen niveles protectores en sangre de anticuerpos antitoxina^{1,3}.

El antecedente de una reacción adversa frente a la vacuna DTP en la primera infancia suele interrumpir el calendario vacunal. Dada la eficacia de la vacuna antitetánica y el riesgo de heridas contaminadas en los primeros años de vida, es importante intentar la revacunación en todos los casos en los que sea posible.

En este trabajo se plantea la metodología diagnóstica seguida en nuestra Unidad frente a reacciones adversas al toxoide tetánico y se presenta nuestra experiencia en desensibilización y seguimiento de estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado 13 pacientes (6 niños y 7 niñas) con una edad media de 21 meses (intervalo de 4 a 72 meses) remitidos por haber presentado reacciones sistémicas tras la inmunización antitetánica.

Las manifestaciones clínicas observadas fueron las siguientes: reacción inmediata en 11 pacientes (eritema en 4, urticaria en 6 y broncospasmo en uno); reacción semiretardada en 2 pacientes (fiebre elevada persistente en uno y hipotonía generalizada en otro) (Tabla I). El intervalo entre la reacción y el estudio alergológico fue de 7,1 meses (rango de 4 a 24 meses).

Previamente al inicio del estudio se realizó una exploración basal completa, una prueba cutánea frente a neumoalergenos para detectar antecedentes personales de atopia y se obtuvieron muestras de suero de cada paciente para determinar la IgE total (Matrix Abbott) y la presencia de anticuerpos específicos antitetánicos IgG (ELISA). El toxoide tetá-

Tabla I. Manifestaciones clínicas en los pacientes estudiados

Caso	Sexo	Edad (meses)	AF atopia	AP atopia	Clínica	Dosis de aparición
1	F	4	Sí	No	Urticaria	1
2	F	5	No	No	Urticaria	1
3	F	10	No	No	Urticaria	2
4	F	8	No	No	Eritema	3
5	M	48	Sí	Sí	Urticaria	5
6	M	11	Sí	No	Fiebre	2
7	F	18	No	No	Eritema	2
8	M	30	Sí	Sí	Hipotonía	1
9	F	10	No	No	Eritema	2
10	F	72	No	No	Urticaria	5
11	M	6	No	No	Eritema	1
12	M	72	No	No	Broncoes	5
13	M	12	Sí	No	Urticaria	1

AF=antecedentes familiares; AP=antecedentes personales; F=femenino; M= masculino

nico para la práctica de las pruebas cutáneas fue proporcionado por los laboratorios Berna y contenía 12,5 LfU (unidades de floculación) de toxoide tetánico purificado en 0,5 ml de solución (1 LfU corresponde a 2 UI de antitoxina) y merthiolate 0,01% como agente conservador. Esta cantidad equivale a la mitad de la dosis administrada en la vacuna (25 LfU en 0,5 ml). Las diluciones se prepararon con suero fisiológico y se aplicaron concentraciones progresivas de toxoide tetánico mediante prick test e intradérmica, según el protocolo de nuestra Unidad (Tabla II). Se utilizó suero fisiológico como control negativo e histamina (1 mg/ml) como control positivo. Dado que la solución de toxoide utilizada contiene merthiolate y puesto que se han descrito reacciones de hipersensibilidad con este producto, se realizaron pruebas epicutáneas (merthiolate al 0,1% en vaselina, laboratorios Leti), con lectura a las 48 y 72 horas⁴.

El control de la IgG antitetánica se realizó de forma periódica cada 6 meses (intervalo de tiempo establecido según nuestra experiencia) se tomaron como valores de referencia los deducidos tras estudiar los sueros de una población adulta sana (Tabla III). Aunque se trata de valores en una población adulta es la única referencia de que se dispone al respecto, no se han encontrado estudios publicados en la población infantil. Tras revisar la bibliografía, valorar nuestra experiencia en niños y consultar con diferentes Servicios de Microbiología se consideró la cifra de 1 UI/ml de IgG antitetánica como la concentración mínima protectora para la población pediátrica de nuestra zona.

Tabla II. Protocolo de test cutáneo

Método	Dilución	Intervalo (minutos)
1. Prick test	1/10	10
2. Prick test	1/1	10
3. Intradérmica	1/10.000	15
4. Intradérmica	1/1.000	15
5. Intradérmica	1/100	15
6. Intradérmica	1/10	15
7. Intradérmica	1/1	15
8. Intradérmica	1/1	15

Una vez valorado cada paciente se decidió la desensibilización según los siguientes criterios: existencia de reacción adversa asociada a prueba cutánea positiva y concentraciones protectoras de IgG antitetánica inferiores a 1 UI/ml.

RESULTADOS

Se observaron antecedentes familiares de atopia en cinco pacientes (39%) y antecedentes personales de atopia en dos pacientes (15%). El test cutáneo frente a toxoide tetánico fue negativo en prick para todos los niños. Las pruebas intradérmicas fueron positivas en 6 casos al 1/10.000, un caso al 1/1.000 y en 5 casos al 1/10. En uno de los pacientes no se pudo realizar el test cutáneo por tener un título muy alto de IgG antitetánica y presentar clínica de broncospasmo tras la vacunación. La prueba epicutánea a merthiolate fue positiva en tres pacientes (23%, uno con fiebre prolongada y dos con eritema).

La IgE total media fue de 181,6 UI/ml (intervalo de 2 a 1.368) y la IgG antitetánica media de 4,35 UI/ml (intervalo de 0,6 a 11,7) (Tabla IV).

Se realizó la desensibilización en cinco de los trece pacientes estudiados. En estos 5 pacientes, que mostraron clínica de urticaria inmediata a la vacunación, la prueba epicutánea a merthiolate fue negativa y el test cutáneo frente a toxoide tetánico fue positivo en inyección intradérmica a las siguientes diluciones: en cuatro pacientes al 1/10.000 (casos 1, 2, 4 y 5) y en uno al 1/10 (caso 3). La IgG antitetánica fue inferior a 1 UI/ml en 4 pacientes y de 9,5 UI/ml en un paciente (este resultado llegó posteriormente a la desensibilización).

Se realizó una pauta de desensibilización adaptada de Patterson (Tabla V)⁵, con el paciente ingresado en el Hospital de Día y partiendo de una exploración clínica basal normal. Se iniciaba

Tabla III. Valores de referencia de los anticuerpos antitetánicos (IgG)^a

Población (%)	IgG (UI/ml) ^b
99	> 0,13
95	> 0,17
90	> 0,28
75	> 0,71
50	> 1,72

^aLos rangos de normalidad se determinaron utilizando los sueros de 99 personas adultas sanas.

^bEstos valores no indican protección contra el antígeno relevante. Las concentraciones protectoras deberían ser establecidas tras la utilización de test de inmunización. 1 UI/ml/IgG anti-Ttox= 17 mg/l IgG anti-Tox.

a una dilución superior a la que dio positiva en el test cutáneo, con la siguiente pauta: administración subcutánea de 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 y 0,5 ml (intervalos de 30 minutos entre cada inyección) con controles de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial previos y cada 20 minutos posteriormente. El intervalo entre cada dilución era semanal o bisemanal.

Se determinó la serología antitetánica previa, post-desensibilización (a los 30 días) y cada seis meses.

En tres pacientes (caso 2, 3 y 4) se realizó la desensibilización sin problemas. En un paciente (caso 1) sólo se realizó una dilución, que fue bien tolerada, ya que hubo problemas infecciosos intercurrentes (está pendiente de nueva pauta de desensibilización). En el otro paciente (caso 5) que había presentado una reacción clínica a la quinta dosis de refuerzo vacunal, no se pudo completar la pauta por reacción local importante tras 0,20 ml de la dilu-

Tabla IV. Resultados de las pruebas practicadas

Caso	TC neumoaler	Prick TT	ID TT	Epicutáneas merthiolate	IgE total (UI/ml)	IgG antiTT (UI/ml)
1	NEG	NEG	1/10.000	NEG	13	0,6
2	NEG	NEG	1/10.000	NEG	10	0,8
3	NEG	NEG	1/10	NEG	34	0,7
4	NEG	NEG	1/10.000	NEG	20	0,6
5	POS	NEG	1/10.000	NEG	1.368	9,5
6	NEG	NEG	1/10	NEG	2	11,7
7	NEG	NEG	1/10.000	NEG	10	3,6
8	POS	NEG	1/1.000	NEG	146	1,2
9	NEG	NEG	1/10	NEG	11	1,8
10	NEG	NEG	1/10	NEG	12	10,3
11	NEG	NEG	1/10	NEG	10	8,3
12	NEG	-	-	-	119	3,6
13	NEG	NEG	1/10.000	NEG	297	6,4

TC neumonal=test cutáneo neumoalergenos; TT=toxoides tetánico; ID=intradérmica; NEG=negativo; POS=positivo

Tabla V. Pauta de desensibilización a toxoide tetánico (adaptada de Patterson)

Dilución al 1/1.000	Dilución al 1/100
0,05 ml subcutánea	0,05 ml subcutánea
0,10 ml subcutánea	0,10 ml subcutánea
0,20 ml subcutánea	0,20 ml subcutánea
0,30 ml subcutánea	0,30 ml subcutánea
0,50 ml subcutánea	0,50 ml subcutánea
Dilución al 1/10	No diluido
0,05 ml subcutánea	0,05 ml subcutánea
0,10 ml subcutánea	0,10 ml subcutánea
0,20 ml subcutánea	0,20 ml subcutánea
0,30 ml subcutánea	0,30 ml subcutánea
0,50 ml subcutánea	0,50 ml subcutánea

Intervalos semanales o bisemanales entre diluciones.
Intervalos de 30 minutos entre cada administración de dosis.

ción 1/100; este enfermo es el que tenía el título de IgG antitetánica elevado previo a la pauta de desensibilización, que por error se recibió con posterioridad, lo que podría confirmar la hipótesis patogénica de la hiperinmunización como base de las reacciones adversas a toxoide tetánico.

Los controles serológicos de IgG posteriores a la desensibilización mostraron una buena respuesta a la vacuna (Tabla VI). En esta tabla también se detallan los controles serológicos siguientes. Como se puede observar, dos pacientes (casos 3 y 4) presentan una concentración de IgG inferior a 1 UI/ml, cifra protectora de corte, por lo que están pendientes de nueva desensibilización.

DISCUSIÓN

El calendario vacunal recomienda la administración de la triple vacuna DTP (difteria, tétanos, pertusis) junto con la vacuna antipoliomielítica oral a los 2, 4 y 6 meses de vida, con posterior

Tabla VI. Evolución del título de anticuerpos (IgG)

Caso	IgG basal (UI/ml)	IgG postdesensibilización* (UI/ml)	IgG a los 6 meses (UI/ml)
1	0,6	NR	NR
2	0,8	8	2,4
3	0,7	10,3	0,52
4	0,6	1,3	0,3
5	9,5	6,4	4,16

*La IgG postdesensibilización se mide a los 30 días tras la administración de la última dosis de toxoide tetánico
NR=no realizada

revacunación a los 18 meses de edad (DT), dos dosis de refuerzo a los cuatro y seis años, y posteriormente DT adultos a los 14 años. La inmunización con DTP no está exenta de efectos secundarios que, por lo general, suelen tratarse de problemas locales (dolor, induración, eritema), aunque se han descrito reacciones sistémicas en forma de hipertermia, náuseas, vómitos, convulsiones o erupciones cutáneas, en otras.

El componente antidifteria raramente se ha asociado con síntomas locales como tumefacción y eritema, y la aparición de efectos secundarios se relaciona directamente con la cantidad de antígeno presente y la edad del receptor (aumenta a partir de los dos años de edad)^{6,7}.

El componente antipertusis se ha asociado con la aparición de convulsiones, episodios de hipotonía, llanto persistente y otras alteraciones neurológicas (probablemente debido a un mecanismo de base inmunológica aún por aclarar)^{6,7}. Estos efectos secundarios se asocian con la vacuna celular y no aparecen con la de tipo acelular (recientemente comercializada en España).

Finalmente, el componente antitetánico se relaciona con la aparición de reacciones tanto locales como sistémicas, y puede desencadenar desde una induración local hasta un shock anafiláctico^{8,9}.

Tras la eficacia del protocolo realizado por nuestra Unidad para el diagnóstico y seguimiento de los niños con reacciones adversas al toxoide tetánico, se pueden deducir diversas conclusiones:

A) Las reacciones sistémicas tras la inmunización con toxoide tetánico son poco frecuentes, pero plantean un gran problema ya que interrumpe el programa de vacunación frente a una enfermedad frecuente y de riesgo. Dada la importante morbimortalidad de la infección tetánica es preciso disponer de una pauta de desensibilización que oferte a estos pacientes.

B) La atopía no es un factor de riesgo relevante en los pacientes estudiados conclusión que es compatible con otros estudios publicados¹⁰.

C) Según se observa en la Tabla III, más del 50% de la población adulta no está protegida contra el tétanos, pues sus niveles de IgG antitetánica son inferiores a 1 UI/ml. Este hecho también ha sido observado por otros autores; así, Mc Donnell et al publican que sólo el 50% de los adultos mayores de 50 años tienen inmunidad protectora frente al tétanos y a la difteria¹¹ y Aristegui¹² comenta, en el Programa de Formación Continuada sobre Vacunacio-

nes en Pediatría, que la prevalencia de anticuerpos protectores específicos para el tétanos en los niños es superior al 80%, mientras que es del 20% en la población adulta. En ninguno de los casos existen otras referencias bibliográficas al respecto.

D) La patogenia de las reacciones adversas parece relacionarse con la presencia de hiperinmunización al toxoide tetánico. Aunque existe escasa documentación, algunos autores que mencionan la hipótesis patogénica de la hiperinmunización como posible origen de las reacciones secundarias tras la vacunación con el toxoide tetánico. Así, Agnew y Myers³ y Piletta et al⁸ comentan que varios estudios han encontrado una correlación directa entre las concentraciones circulantes de IgG antitetánica y el grado de reacción local; estas reacciones se inician dentro de las dos a ocho horas tras la inyección, los anticuerpos circulantes aparentemente forman complejos con el toxoide e inducen una respuesta inflamatoria. Este tipo de reacción se considera como una reacción de hipersensibilidad tipo II o de Arthus. Por otro lado, Schröder et al¹³ opinan que la necesidad de administrar la vacuna de toxoide tetánico se puede establecer fácilmente mediante la medición en suero de anticuerpos antitetánicos y que estaría contraindicada si los niveles de IgG son protectores, ya que ello incrementa el riesgo de efectos secundarios.

La investigación serológica del estado inmune frente al tétanos del paciente es útil y debe realizarse para valorar la necesidad de revacunación, con el fin de reducir los riesgos y complicaciones de la misma. Este hecho podría explicar la reacción local importante tras iniciar la pauta de desensibilización uno de los pacientes (caso 5), ya que poseía un título de IgG antitetánico elevado (9,5 UI/ml).

En el caso de que el paciente presente un título de anticuerpos elevado debe realizarse un control de los mismos cada seis o doce meses, para valorar la realización de test cutáneos de cara a una posible pauta de desensibilización.

En nuestra experiencia, a pesar de ser un procedimiento largo y que requiere hospitalización, se ha podido realizar la desensibilización sin problemas. Los controles serológicos posteriores se efectuarían cada seis meses.

Finalmente, dada la morbimortalidad de las infecciones causadas por *Clostridium tetani*, es necesario intentar la vacunación antitetánica en todos los casos en los que sea posible, por lo que

la aplicación de protocolos como el presentado pueden ser de gran ayuda

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sáenz González MC, Rodrigo Sánchez N. Enfermedades transmitidas por contacto: tétanos. En: Piedrola G, et al. ed. Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona. Salvat Editores SA, 1988: 524-528.
2. Bellanti JA, Fishman HJ, Wientzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 1987; 7: 423-445.
3. Agnew JR, Myers F. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1994; 271: 1629.
4. Hasson H, Moller H. Cutaneous reactions to mertiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Act Allergol* 1971; 26: 150-156.
5. Patterson R, De Swarte RD, Greenberger PA, Grammer LC. Allergy and protocols for management of drug allergies. *NER Allergy Proc* 1986; 7 (4): 325-42.
6. Sáenz González MC, Rodrigo Sánchez N. Tosferina, difteria y legionelosis. En: Piedrola G, et al. Eds. Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona. Salvat Editores, S.A. 1988. 503-510.
7. Bakonde VB, et al. Les réactions cutanées aux vaccins associés chez l'enfant: une revue de la littérature á propos d'une étude de 8 cas. *Rev Fr Allergol*. 1988; 38 (4): 309-314.
8. Piletta PA, Pasche-Koo F, Saurat JH, Hauser C. Immediate local reaction to tetanus toxoid booster. *Allergy* 1997; 52: 676-691.
9. Brindle MB, Twiman DG. Allergic reactions to tetanus toxoid. A report of four cases. *Br Med J* 1962; 21: 1116-1117.
10. Reinert P, Herve-Vuillot M. Calendrier vaccinal chez l'enfant atopique. *Rev Fr Allergol* 1998; 38 (4): 306-308.
11. Mc Donnell WM, Askari FK. Immunization. *JAMA* 1997; 278: 2000-2007.
12. Aristegui J. Vacunación en Pediatría. En: Prandi F, et al. Eds. *Pediatría Práctica* Barcelona. Prous Science Editores. 1996. 25-60.
13. Schröder JP, Kuhlmann WD. Avoidance of hyperergic reactions after booster tetanus toxoid vaccination. *Lancet* 1992; 340: 379.

P. Cots Marfil
Unidad de Alergia
Hospital Universitario Materno-Infantil
Vall d'Hebron
Passeig Vall D'Hebron 119-124
08035 Barcelona