

II CATEDRA DE MICROBIOLOGIA E HIGIENE
DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE BARCELONA (Prof. A Pumarola)

LAS ANTITOXINAS EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO
DEL TETANOS

A. PUMAROLA

Aunque el tétanos es una afección poco frecuente, la larga duración de la enfermedad y su elevada letalidad, hacen que constituya un problema sanitario de importancia, máxime cuando en el momento actual contamos con medidas de inmunización activa de gran eficacia, que como la vacunación posibilitan la erradicación de la enfermedad. Las medidas de inmunización pasiva, con el empleo de las antitoxinas heterólogas en forma de suero antitóxico equino, se han enriquecido recientemente con la aparición en diversos países de las antitoxinas homólogas, sobre todo en forma de gammaglobulina específica antitetánica, que han abierto un nuevo campo en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad.

Frecuencia

En el momento actual, el tétanos no es una enfermedad que se pre-

señte con rareza, debido fundamentalmente a la extraordinaria difusión del *Cl. tetani* en el medio ambiente y a la insuficiencia de las medidas de inmunización activa de la población.

Se calcula que el tétanos es responsable de 50.000 defunciones en el mundo²⁻³. Según ECKMAN¹, cada año se registran 2.000 defunciones por tétanos en Europa Central, y en los países avanzados las cifras de mortalidad por tétanos son superiores a las de la mortalidad por tifoidea, escarlatina y difteria juntas.

En los países en que el tétanos es una enfermedad de declaración obligatoria las cifras de mortalidad han sufrido una disminución a lo largo del tiempo. Así en USA⁴ con una tasa de mortalidad por 100.000 h. en 1900 de 2,33, se pasa en 1959 a 0,16. Este descenso fue especialmente acentuado en dos períodos, de 1923 a 1940 debido probablemente a la in-

roducción de la antitoxina heteróloga en la profilaxis de las heridas, y a partir de 1945 reflejando la influencia de la vacunación sistemática de la población.

En España, el tétanos no es una enfermedad de declaración obligatoria. Los datos que hemos podido recoger hasta 1962 indican que las cifras de mortalidad han experimentado un lento descenso, de 1.000 defunciones anuales en 1900 a 241 en 1962. Esta disminución es algo más acusada si comparamos las tasas por 100.000 h., que de 5,41 en 1900 pasan a 0,88 en 1962, es decir, que a partir de 1900 las tasas de mortalidad se han reducido a una sexta parte. Sin embargo, estas cifras son inferiores a la realidad, pues muchas veces cuando el tétanos se presenta como complicación de una herida grave, la defunción se certifica como debida a la herida.

En general, las cifras de mortalidad son más elevadas en verano que en invierno, en el medio rural que en el medio urbano, en el sexo masculino que en el femenino; y en la distribución por grupos de edades se advierte que la mortalidad en los menores de un año es mucho más elevada que en los demás grupos de edad, correspondiendo del 25 al 50 por ciento de la mortalidad por tétanos; en el grupo de 1 a 4 años se encuentran las cifras más bajas, que sufren un incremento de los 5 a los 20 años de edad, para descender ligeramente y presentar cifras mode-

radas de los 20 a los 69 años y cifras bajas a partir de los 70 años. Es de destacar que en 1962 de 241 defunciones por tétanos, 130 correspondieron a menores de un año, indicando la importancia del tétanos en este grupo de edad, que en parte corresponde al tétanos neonatal.

La letalidad antes de la época seroterápica era del 85 %, en la actualidad y en los pacientes correctamente tratados se encuentra comprendida entre el 60 y el 30 % como mínimo. TORRES GOST y FIGUEROA⁵, de 362 enfermos tratados en el Hospital del Rey tienen una letalidad del 58 %. El tétanos aunque es una enfermedad frecuentemente mortal, no deja secuelas, de manera que los enfermos que se recuperan, lo hacen completamente.

ETIOPATOGENIA

El *Clostridium tetani* es un bacilo largo y fino ($5 \times 0'4\mu$), recto o ligeramente incurvado, gram positivo y móvil, que en los cultivos desarrolla una espora esférica terminal de mayor diámetro que el bacilo, adoptando el clásico aspecto de alfiler o palillo de tambor⁶.

Es un germen anaerobio estricto, que sólo crece en ausencia de oxígeno. En caldo común produce un ligero enturbiamiento con un olor muy característico a cuerno quemado. En agar es muy difícil obtener colonias aisladas, debido a que presentan una gran tendencia a difun-

MORTALIDAD POR TETANOS EN ESPAÑA

Año	Varones	Hembras	Total	Tasa por 100.000 hab.
1901	648	358	1.006	5'41
1902	677	319	996	5'35
1903	527	256	783	4'21
1904	421	239	660	3'87
1905	539	260	799	4'29
1906	497	265	762	4'09
1907	508	274	782	4'20
1908	487	248	735	3'95
1909	378	216	594	3'19
1910	311	174	485	2'43
1911	313	163	476	2'39
1912	364	172	536	2'69
1913	349	187	536	2'69
1914	337	197	534	2'67
1915	370	181	551	2'08
1916	350	136	486	2'40
1917	347	143	490	2'50
1918	375	208	583	2'09
1919	349	178	527	2'47
1920	396	168	564	2'64
1921	380	201	581	2'72
1922	383	161	544	2'55
1923	380	173	553	2'59
1924	353	190	543	2'50
1925	346	151	497	2'33
1926	335	133	468	2'19
1927	312	148	460	2'15
1928	327	160	487	2'28
1929	296	130	426	1'99
1930	306	127	433	1'08
1931	307	135	441	1'80
1932	295	134	430	1'82
1933	344	141	485	2'05
1934	296	129	425	1'80
1935	250	114	364	1'54
1936	277	125	402	1'70
1937	325	144	469	1'98
1938	382	182	564	2'39
1939	310	137	447	1'89
1940	328	151	479	1'85
1941	313	138	451	1'74
1942	320	158	478	1'84
1943	317	169	486	1'87
1944	332	146	478	1'84
1945	316	172	488	1'88
1946	309	164	473	1'82
1947	360	147	507	1'95
1948	363	166	529	2'04
1949	351	144	495	1'90
1950	306	172	478	1'71
1951	280	137	417	1'45
1952	283	163	446	1'59
1953	246	146	392	1'60
1954	276	134	410	1'46
1955	274	137	411	1'46
1956	217	146	363	1'21
1957	235	146	381	1'36
1958	216	140	356	1'27
1959	225	136	361	1'20
1960	262	157	419	1'38
1961	209	118	327	1'08
1962	164	77	241	0'88

	1951		1952		1953		1954		1955		1956	
Menos de 1 año	79	36	95	55	78	49	76	39	84	39	78	48
De 1 año	12	3	10	3	1	1	3	1	4	4	1	3
De 2 años	1	2	5	5	2	3	2	1	2	2	4	1
De 3 años	7	3	2	4	1	1	1	3	3	3	3	2
De 4 años	3	2	1	5	2	1	2	5	5	4	3	1
De 5 a 9 años	19	7	22	5	21	4	15	14	15	9	7	6
De 10 a 14 años	7	8	14	7	13	4	16	5	8	7	13	4
De 15 a 19 años	21	9	15	3	13	4	15	2	14	5	10	3
De 20 a 24 años	19	8	8	4	13	8	17	4	11	2	9	7
De 25 a 29 años	15	7	14	9	12	9	6	8	6	7	8	5
De 30 a 34 años	6	8	6	11	10	6	11	6	10	9	9	8
De 35 a 39 años	8	13	11	10	8	9	10	4	13	6	8	7
De 40 a 44 años	10	5	7	6	7	—	16	7	14	6	9	6
De 45 a 49 años	12	6	14	6	11	7	8	7	12	6	7	6
De 50 a 54 años	9	3	10	6	14	6	19	8	13	5	10	8
De 55 a 59 años	18	2	8	5	12	7	17	6	14	3	9	8
De 60 a 64 años	8	3	17	9	15	7	18	5	18	3	6	5
De 65 a 69 años	12	2	12	5	8	8	10	3	11	4	9	7
De 70 a 74 años	8	6	6	3	2	7	8	3	7	1	7	3
De 75 a 79 años	1	1	1	—	1	2	4	1	7	8	4	3
De 80 a 84 años	2	—	1	1	—	2	1	1	3	2	1	2
De 85 y más años	1	3	2	1	1	—	—	1	—	2	1	2
No consta edad	2	—	2	—	1	1	1	—	—	—	1	1
Totales por sexos	280	137	283	163	246	146	276	134	274	137	217	146
Tasas por 100.000 hab.	1'45		1'59		1'60		1'46		1'46		1'21	
TOTAL GENERAL	147		446		392		410		411		363	

A N O S

1957		1958		1959		1960		1961		1962						
81	53	95	62	97	64	94	53	71	51	85	45	1.013	594	1.607		
3	3	2	2	2	2	4	2	4	2	4	2	50	28	78		
6	1	3	1	2	1	5	3	4	2	2	1	38	23	61		
4	1	4	2	3	2	5	3	4	1	2	1	39	26	65		
2	—	6	3	2	4	6	3	1	—	3	1	36	29	65		
13	4	18	9	11	7	12	6	17	4	7	3	177	78	255		
13	6	4	3	7	5	14	7	10	3	9	3	138	62	200		
6	5	10	2	8	1	10	3	6	3	8	1	136	41	177		
1	3	6	7	6	3	7	5	8	1	6	1	111	53	164		
5	5	4	5	9	5	13	3	9	6	4	2	105	71	176		
14	11	10	8	10	9	9	7	8	5	6	4	109	92	201		
7	10	5	5	9	3	10	8	9	5	5	3	103	83	186		
8	5	5	4	8	6	11	8	7	3	4	2	106	58	164		
10	8	7	5	9	3	9	8	8	4	3	1	110	62	177		
18	6	5	4	7	6	7	6	9	6	3	2	124	66	190		
16	6	6	5	11	5	12	6	8	4	4	1	135	58	193		
8	6	5	4	7	3	8	5	10	6	2	1	122	57	179		
6	5	3	3	6	3	11	9	5	4	3	1	96	54	150		
4	5	1	3	4	—	5	6	4	4	1	—	57	41	98		
7	2	4	3	3	1	3	3	3	2	2	1	40	27	67		
—	1	3	—	1	3	3	2	2	2	1	1	18	17	35		
2	—	—	—	1	—	1	1	1	—	—	—	10	10	20		
1	—	—	—	2	—	3	—	1	—	—	—	14	2	16		
235	146	216	140	225	136	262	157	209	118	164	77	2.887	1.637	4.524		
1'36		1'27		1'20		1'38		1'08		0'88						
381		356		361		419		327		241		4.524				

dir formando una fina película de bordes rizoides que invade la superficie del medio, es una de las características más singulares de *Cl. tetani* de gran interés para el diagnóstico bacteriológico.

Desde el punto de vista bioquímico es un germen relativamente inactivo, no es sacarolítico ni proteolítico y por el contrario produce indol. Atendiendo a sus antígenos flagelares se puede clasificar en 10 tipos antigénicos, que producen todos ellos la misma toxina.

En los filtrados de cultivo de *Cl. tetani* se puede demostrar:

a) Una hemolisina oxigenolábil o tetanolisina, que se produce en la fase de multiplicación logarítmica y se inactiva rápidamente en los cultivos. Es inespecífica, pues la producen tanto las cepas tóxicas como las no tóxicas y es semejante a la hemolisina sintetizada por el *Str. pyogenes* y *Cl. welchii*.

b) Una exotoxina neurotrófica o tetanoespasmina, que se produce después de la fase de multiplicación activa y es la responsable del tétanos en el hombre y en los animales. Es una proteína específica que se destruye por calentamiento a 65° y por los fermentos proteolíticos del tubo digestivo, siendo por tanto inocua administrada por vía oral. Ha sido purificada por PILLEMER, WITTLER y GROSSEBERG⁷, de manera que 1 mgr. del producto contiene 67×10^8 DMM para el ratón.

Como ya demostraron WASSERMAN y TAKAKI es una neurotoxina que ejerce su acción fijándose en el sistema nervioso; para BROOKS, CURTIS y ECCLES⁹⁻¹⁰, la toxina suprime la inhibición de la sinapsis mio-neural, evitando la liberación de la sustancia inhibidora o la acción de esta sustancia sobre la membrana subsináptica. El receptor de la toxina en el sistema nervioso es un gangliósido hidrosoluble que en los tejidos forma complejos insolubles con cerebrósidos y esfingomielinas; parece ser que la función de este gangliósido sería doble, por un lado fijaría la toxina y por otro facilitaría su transporte a los centros nerviosos a través de la vaina de los nervios motores, como ya habían sugerido MEYER y RAMSON en 1903.

El ratón es el animal de elección para la infección experimental; la inoculación de toxina o de un cultivo de 48 h. en la pata trasera, adicionado de cloruro cálcico para iniciar la necrosis, produce después de un período de incubación de varias horas, la típica sintomatología del tétanos ascendente: al comienzo se observa que el ratón al andar arrastra la pata inoculada, que poco a poco queda rígida en extensión, es un tétano local que pronto se generaliza, pues se observa sucesivamente la contractura y rigidez de la cola, de la pata del otro lado, posteriormente la contractura en hiperextensión de los músculos del

tronco (opistótonos) y por último la contractura espástica de las patas delanteras, produciéndose espasmos generalizados ante el más pequeño estímulo.

El *Cl. tetani* se encuentra ampliamente distribuido en el suelo, especialmente en las tierras de cultivo, en el intestino de los animales y también, aunque con menor frecuencia, en el intestino del hombre y en la piel de los portadores.

El tétanos se produce como consecuencia de la contaminación de una herida por *Cl. tetani*, siempre que encuentre condiciones adecuadas para su desarrollo y producción de toxina. Estas condiciones se presentan en las heridas contaminadas con tierra, sobre todo cuando es una herida contusa, anfractuosa, con tejidos necróticos y es asiento de infecciones bacterianas secundarias. Se facilita por la presencia en la tierra, y en especial en la tierra de cultivo, de pequeñas cantidades de cloruro cálcico que producen una zona de necrosis tisular con el potencial de óxidoreducción necesario para su desarrollo y producción de toxina. También son tetanígenas, las heridas punzantes, profundas, por arma de fuego, asta de toro, fuegos de artificio, quemaduras, las úlceras crónicas de las piernas, los hematomas subungueales, las pequeñas heridas de los dedos del pie; especial mención merecen el tétanos neonatorum por infección de la herida del cordón umbilical, el tétanos

por maniobras de aborto criminal, el tétanos quirúrgico, traumático, etcétera.

A pesar de ello, las estadísticas indican que cada vez es más frecuente el tétanos por pequeñas heridas y aún por heridas o erosiones insignificantes. Este hecho es debido, por una parte, a que en las heridas contusas, heridas tetanígenas por excelencia, las medidas profilácticas se instituyen rápidamente y de forma sistemática, mientras que en las pequeñas heridas muchas veces se procede a la limpieza y desinfección casera de la herida como única medida preventiva, y por otra parte, a que el bacilo tetánico, cuando encuentra condiciones de anaerobiosis, es capaz de desarrollarse en una zona de necrosis tisular mínima y de producir en ella una dosis letal de toxina.

Buena prueba de ello es la estadística de SOLER DOPFF y CLARÁ¹⁰, que clasifican 175 casos de tétanos asistidos en el Hospital Municipal de Infecciosos de Barcelona según el tipo de heridas, en los siguientes grupos:

Herida punzante	23'70
Herida contusa	20'00
Erosión cutánea	9'62
Herida cortante	5'18
Quemaduras	4'44
Herida umbilical	5'92
Herida quirúrgica	2'95
Aborto	2'95

PROFILAXIS DEL TETANOS

I) *Inmunización activa*

La vacunación antitetánica con anatoxina es la medida más importante. Cuando se emplea anatoxina líquida se deben administrar tres dosis separadas por un mes de intervalo, y con anatoxina precipitada, que se absorbe lentamente y produce un estímulo antigénico mayor, basta con dos dosis separadas por 4-6 semanas, aun cuando una tercera dosis refuerza considerablemente la inmunidad. En ambos casos hay que practicar una inyección de recuerdo al año y cada cinco años para mantener un nivel básico de antitoxina en sangre.

Se aconseja la vacunación del recién nacido a los tres meses, en forma de vacuna asociada con anatoxina diftérica y vacuna antitosferinosa (vacuna triple o DTP) o además con vacuna antipolio inactivada tipo Salk (vacuna cuádruple o DTPP). En los adolescentes y adultos se puede administrar la vacuna antitetánica sola o asociadas con la antitífica (TTAB). En general, a los 10 días después de la vacunación se producen concentraciones protectoras de antitoxina en sangre durante 6 meses a 1 año como mínimo. A partir de esta fecha disminuye el nivel de antitoxina, pero hasta los 10 años después de la vacunación queda un estado de hipereactividad orgánica, de manera que si se admi-

nistra en este período una dosis de recuerdo de anatoxina, el título de antitoxinas aumenta rápidamente alcanzando concentraciones protectoras a los 2-4 días.

Aunque la mayoría de autores están de acuerdo en considerar que la vacunación sistemática de la población es la medida profiláctica que permitiría llegar a la erradicación de la enfermedad, sin embargo, en el momento actual y a pesar de los esfuerzos realizados estamos aún lejos de alcanzar este objetivo, pues aún en la mayoría de países donde se ha difundido la práctica de la vacunación antitetánica, el grado de inmunización de la población no alcanza un nivel adecuado. La vacunación se practica en la infancia con mayor o menor difusión, según los países y posteriormente en los varones durante el Servicio Militar. Sin embargo, la falta de revacunación hace que el grado de inmunización en el sexo masculino sea bajo a partir de los 30 años, y especialmente en el sexo femenino a partir de los 15-20 años, lo que explica la frecuencia del tétanos neonatal y la importancia de la vacunación en estas edades o durante los primeros meses del embarazo. En nuestro país, se efectúan campañas nacionales de vacunación sistemática de la infancia contra la difteria, tétanos y tosferina, patrocinadas por la Dirección General de Sanidad con el fin de establecer una inmunización básica de la población, pero además la vacu-

nación antitetánica se ha hecho obligatoria en el Ejército para todos los reclutas (Piédrola).

Por otra parte, como en el tétanos la inmunidad no se adquiere espontáneamente por infecciones mínimas, ni la enfermedad deja un estado de inmunidad duradero, la existencia de un porcentaje de población inmune depende de las vacunaciones realizadas y es la expresión del grado de eficacia de los servicios sanitarios y de puericultura de la zona.

LEVINE y NYMAN¹¹ efectúan una encuesta para conocer el grado de inmunidad de los reclutas en los estados del norte y sur de USA, observando que el 62'5 % de reclutas del norte y el 49'8 % del sur presentaban niveles de antitoxina en su suero. Estos datos indican, cómo aún en los países más avanzados que practican la vacunación de manera sistemática, la proporción de población inmune es variable según las regiones y, en general, no alcanza los límites deseados; de aquí la importancia de las medidas de inmunización pasiva en la profilaxis de la enfermedad.

II) *Inmunización pasiva*

Los métodos de inmunización pasiva suponen la administración por vía parenteral de un suero o producto que contiene antitoxinas específicas preformadas, producidas en otro organismo de manera espontánea o adquirida.

Los sueros antitetánicos se pueden dividir en sueros de origen animal o sueros heterólogos (antitoxinas heterólogas), y sueros de origen humano o sueros homólogos (antitoxinas homólogas).

Los sueros antitetánicos heterólogos se obtienen por inmunización de diversas especies animales (équidos, bóvidos, óvidos), con anatoxina tetánica asociada a coadyuvantes siguiendo pautas determinadas para obtener un elevado título de antitoxinas (hiperinmunización). Dichos sueros contienen además de las antitoxinas diversas proteínas heterólogas con especificidad de especie que son las responsables de la corta duración de la inmunidad conferida y de los accidentes séricos que su administración puede ocasionar. Por este motivo, se ha tratado de eliminar la mayor parte de proteínas heterólogas del suero por fraccionamiento salino (sueros purificados) o por tratamiento enzimático, que al fragmentar además la molécula de antitoxina elimina la mayoría de antígenos específicos de especie (sueros ultrapurificados o desespeciados).

Los sueros antitetánicos homólogos son sueros humanos o sus fracciones que contienen títulos elevados de antitoxinas, preparados por inmunización de donantes; pueden ser:

a) Suero de personas inmunizadas obtenido en el momento en que exis-

te el título máximo de antitoxinas, y b) Gammaglobulina humana anti-tetánica, es decir concentrados de las fracciones plasmáticas que contienen las antitoxinas, obtenidas a partir de donantes hiperinmunizados, que presentan la ventaja de la administración de gran cantidad de anticuerpos en un pequeño volumen. Según el Comité de Expertos de la OMS¹⁵, la Gammaglobulina humana se debe denominar Inmunoglobulina humana, que puede ser Normal cuando se obtiene a partir de una mezcla de plasmas humanos Normales y Específica cuando se prepara con plasmas de convalescientes o de donantes hiperinmunizados, y en cada caso particular añadiendo el prefijo anti seguido del nombre del antígeno correspondiente, en este caso se denominará inmunoglobulina humana antitetánica.

A) *La dosis profiláctica de antitoxina*

Uno de los problemas que más han preocupado ha sido la determinación de las dosis profilácticas de antitoxina, es decir de aquella dosis que administrada a las personas sanas produjera una concentración protectora de antitoxina en el suero mantenida durante el período de incubación de la enfermedad.

Aunque no es posible conocer con certeza en todos los casos la concentración protectora mínima de antitoxina en el suero, pues depende de la cantidad de toxina producida que

es variable según las circunstancias, dejando aparte los casos extremos se ha intentado determinar dicha concentración por medio de experiencias de inmunización activa y pasiva.

En 1942 WOLTER y DEHMEL¹² se vacunaron con anatoxina y cuando el título de antitoxina en su suero fue del orden de 0'007-0'1 UI x cc, se administraron por vía subcutánea 2-3 DMM de toxina sin que les produjera síntoma alguno.

En 1955 SCHEIBEL¹³ demostró que los cobayos vacunados con tasas de antitoxina sérica de 0'01 UI x cc, quedaban protegidos frente a la administración de 200 DMM de toxina.

En 1962 TASMAN y HUYGENS¹⁴ en experiencias de inmunización activo-pasiva llegan a las mismas conclusiones, considerando que la dosis de 0'01 UI x cc es una dosis profiláctica tanto si se obtiene por inmunización activa como pasiva.

Sin embargo, algunos autores estiman que la concentración protectora para la inmunización pasiva debe ser superior, de 0'02 y aún de 0'05 UI x cc según RUBBO y SURI¹⁶.

El Comité de Expertos de la OMS¹⁵ considera que el título protector de antitoxina producido por inmunización pasiva se encuentra entre 0'01 y 0'02 UI x cc como mínimo, si bien algunos autores consideran conveniente una dosis de 0'05.

Ahora bien, ¿cuál es la dosis de antitoxina que permite alcanzar dicha concentración?

1.º) *Dosis profiláctica en los animales*

En 1963 Mc COMB y DWYER¹⁶, en estudios de profilaxis antitetánica en el ganado equino, observan que la dosis de 1500 UI de antitoxina homóloga (antitoxina equina), tiene valor profiláctico administrada poco después de la producción de una herida y que su aplicación sistemática ha producido la desaparición del tétanos en el ganado equino. Estudios posteriores demostraron que la dosis de 1500 UI producía concentraciones séricas mínimas de 0'01 UI x cc que se mantenían durante 6-8 semanas.

En 1961 SURI y RUBBO¹⁷ demuestran que la administración de antitoxina homóloga al cobayo a dosis de 2'5 UI x Kg lo protege frente a la administración de 20 DMM durante un mínimo de 21 días. Por el contrario con antitoxina heteróloga era necesario administrar una dosis mucho mayor para obtener la misma concentración protectora que se mantenía durante un período menor, superior a 6 días e inferior a 14 días.

Como la dosis de 1500 UI en el caballo corresponde aproximadamente a 2'5 UI x Kg, este hecho indica que las investigaciones efectuadas por los investigadores anteriores son concordantes, llegándose a la conclusión de que la administración de antitoxina homóloga a la dosis de 2'5 UI x Kg en los animales produce una concentración sérica de

0'01 UI x cc que les protege durante un mes aproximadamente.

2.º) *Dosis profiláctica en el hombre*

Se han efectuado numerosas investigaciones para determinar la dosis profiláctica con antitoxina heteróloga y homóloga.

a) *Antitoxina heteróloga.* — La dosis profiláctica de antitoxina heteróloga en el hombre ha variado en el curso del tiempo, a tenor de los conocimientos adquiridos y de las dudas que periódicamente se han suscitado acerca de su eficacia.

La estadística más significativa fue la obtenida por el Ejército Británico durante la I Guerra Mundial, en que la instauración de la profilaxis antitetánica por la administración de 500 UI de antitoxina en los heridos, redujo las cifras de morbilidad por tétanos de 8/1000 a 1/1000. Más tarde dicha dosis fue incrementada a 1000 UI y posteriormente a 1500 UI como dosis única.

La dosis de 1500 UI de antitoxina fue aceptada por la mayoría de países como la dosis profiláctica standard y aplicada como dosis única para el hombre cualquiera que fueran sus características de edad y peso; los estudios efectuados¹⁹, permitieron llegar a la conclusión de que cuando se administra por primera vez esta dosis por vía intramuscular, se produce un aumento gradual del

título de antitoxinas en sangre, de manera que a los 2-3 días se alcanza la concentración protectora, que se mantiene durante 10-11 días, a partir de los cuales empieza a disminuir y después de la tercera semana ya no se encuentran títulos apreciables de antitoxina en sangre circulante. Estos estudios indicaron que la protección conferida por la antitoxina heteróloga no cubría totalmente el posible período de incubación de la enfermedad, lo que junto con la aparición de casos de tétanos en personas protegidas por esta dosis profiláctica, hizo reconsiderar el problema. Así, en 1960 STAFFORD¹⁵, revisa 25 casos de tétanos en la ciudad de Baltimore en personas protegidas en el momento de producirse la herida peligrosa, aconsejando la administración de 3000 UI; BIANCHI en 1962 revisando 5000 casos de fallo de esta dosis profiláctica, recomienda la dosis de 5-6000 UI. Estos datos han hecho incrementar la dosis profiláctica de 1500 UI a 3000-6000 UI en los heridos tratados en el mismo día del accidente, cuando la herida es más grave; si se trata pasadas las primeras 24 horas se aconseja administrar dosis superiores. Se ha observado que la administración profiláctica por vía intramuscular de 6000 UI de antitoxina heteróloga en el hombre, una vez practicada la limpieza quirúrgica de la herida, disminuye mucho las probabilidades de adquirir la enfermedad, pero que cuando esta aparece

presenta un período de incubación alargado y reviste menor gravedad.

b) *Antitoxina homóloga humana.* — Mc COMB y DWYER¹⁶ efectúan un estudio comparativo sobre la inmunización pasiva en el hombre con antitoxina homóloga y heteróloga; observan que la administración de 250 UI de antitoxina homóloga permite obtener al cabo de un mes títulos de 0,02 UI×cc, que son cuatro veces menores a los títulos máximos obtenidos durante el 3-4 día, es decir que la dosis de 250 UI de antitoxina homóloga en el hombre ofrece la misma protección que la dosis de 1500 UI para el caballo. Ahora bien, con la administración al hombre de 1500 UI de antitoxina heteróloga desespeciada, se obtienen al cabo de un mes títulos de 0,005 UI por cc, que son 64 veces menores a los títulos máximos obtenidos durante el 3-4 día (0,3 UI×cc). Estos estudios demuestran que la dosis de 250 UI de antitoxina homóloga produce concentraciones séricas más elevadas y que persisten durante más tiempo que con antitoxina heteróloga.

Para Mc COMB y DWYER¹⁶, SURI y RUBBO¹⁷, la dosis profiláctica de 250 UI permitiría mantener títulos de antitoxina de 0,01 UI×cc durante un mes aproximadamente. Posteriormente, estos mismos autores, RUBBO y SURI¹⁸ al considerar que la concentración protectora de antitoxina en suero debe encontrarse cerca de 0,05 UI×Kg, lo que representa 350 UI de antitoxina homóloga, admi-

nistran esta dosis observando que a los 6 días se producen títulos superiores a 0,05 UI×cc que se mantienen como mínimo durante 15 días y a títulos algo inferiores durante más de un mes. Por ello estos autores recomiendan la dosis de 400 UI para el adulto y 200 UI para el niño. La OMS¹⁵ considera que aun cuando la dosis profiláctica de antitoxina homóloga no está bien determinada, la administración de 250 a 500 UI permite mantener títulos protectores durante 4 semanas; en heridas graves y quemaduras extensas se pueden administrar 1500 UI. y más.

B) *Concentración y vida media de las antitoxinas.*

En apoyo de los hechos anteriores se encuentran los estudios sobre concentración máxima y vida media de las antitoxinas.

1.º *Concentración máxima.* — Se ha podido demostrar que para una misma dosis, la concentración máxima alcanzada en el suero con antitoxina homóloga es superior que con antitoxina heteróloga.

RUBINSTEIN²⁰ observa que la administración de 6 UI×Kg de antitoxina homóloga produce concentraciones séricas mayores (0,08 UI×cc) que 12 UI×Kg de antitoxina heteróloga (0,05 UI×cc), y que con la administración de 10 UI×Kg de antitoxina homóloga se obtiene los mismos títulos que con 16 UI de antitoxina heteróloga. Los estudios efec-

tuados por SURI y RUBBO¹⁷, BARR y SACHS²¹ y MATHERL²², son concordantes.

Estos datos indican que una cierta cantidad de antitoxina equina es catabolizada durante los primeros días de su administración, antes de la aparición de anticuerpos frente a las proteínas heterólogas de caballo.

2.º *Vida media en personas no sensibilizadas.* — La persistencia o vida media de las antitoxinas ha sido especialmente estudiada por RUBINSTEIN²⁰, por la administración de diferentes dosis de antitoxinas homólogas y heterólogas en personas no tratadas.

Administrando antitoxina homóloga por vía intramuscular, demuestra que la máxima concentración sérica se obtiene del 2-5 día, lo que supone que el 55 % de la antitoxina administrada se encuentra en aquel momento en la sangre circulante, que su vida media es de 3,5 a 4,5 semanas y que existe una gran constancia y regularidad en los títulos y persistencia de la antitoxina en las diversas personas ensayadas; así, a los 32-35 días de la administración de 6, 8 y 10 UI×Kg obtiene títulos séricos de 0,2; 0,3 y 0,5 UI×cc con gran regularidad. Estos datos concuerdan con los obtenidos por SMOLINS²³, de 4 semanas, MARTIN, GORDON, FELTS y Mc CULLOUGH²⁴, de 33 días, y en las investigaciones efectuadas sobre la persistencia de la gamma globulina humana normal

marcada con isótopos radioactivos²⁵⁻²⁶.

Con antitoxina heteróloga se encuentra la máxima concentración en un período más precoz (2-3 días), lo que supone el 30 % de la antitoxina administrada, y de que su media es menor disminuyendo el título mucho más rápidamente. BARR y SACHS²¹ administran 1500 UI en dos adultos observando que a los 28 días los títulos eran inferiores a 0,01 UI \times cc. BIGLER y WERNER²⁷ administran 1500 UI a 64 niños obteniendo al cabo de un mes títulos de 0,003.

Pero además se observa que los títulos y vida media de las antitoxinas heterólogas presentan numerosas variaciones individuales. RUBINSTEIN²⁰ administrando 12 UI \times Kg obtiene a los 11 días títulos que oscilan entre 0,01 y 0,04 UI \times cc según los casos; GOLD y BACHERS²⁸ administrando 29 UI \times Kg a 4 personas obtienen en dos de ellas títulos de 0,04 a los 10 días, en una este mismo título a los 14 días y en la 4.^a entre los 14 y 28 días. RUBBO y SURI¹⁸ administrando 1500 UI observan títulos protectores sólo en el 85 % de personas tratadas. Estos resultados indican que la vida media de las antitoxinas heterólogas en general es menor, pero que además existe una gran variabilidad individual según los casos.

Asimismo se han efectuado ensayos para valorar la persistencia de la antitoxina en sangre administrando dosis mayores que las normales,

por el hecho de que dosis mayores no sólo producen niveles séricos más elevados, sino que persisten durante más tiempo.

RUBINSTEIN²⁰ administra 72 UI \times Kg de antitoxina heteróloga, lo que representa una dosis aproximada de 5000 UI, obteniendo a los 11 días concentraciones variables entre 0,03 y 0,2 UI según los casos. COOKE y JONES²⁹ administran 10.000 UI a 21 niños obteniendo en el 60 % concentraciones séricas de 0,1 UI \times cc durante 4-6 semanas y en el 40 % restante concentraciones menores con una curva de desaparición de la antitoxina mucho más rápida.

Con 10 UI \times Kg de antitoxina homóloga,²⁰ se obtienen títulos de 0,2 UI \times cc a los 63 días. Estos estudios indican que en general a dosis más elevadas se obtiene un mayor título y persistencia de las antitoxinas en sangre circulante, pero que cuando se administra antitoxina heteróloga existe una gran variabilidad en los resultados según los casos que consideremos, que según ARBESMAN y col.³¹ estaría en relación con la variabilidad individual de aparición de anticuerpos antiproteína de caballo en el suero de las personas protegidas con antitoxina heteróloga y explicaría como aún se pueden presentar casos de enfermedad en personas protegidas con dosis elevadas. Pero además estas dosis elevadas de antitoxina heteróloga presentan el inconveniente de aumentar la proporción de accidentes séricos.

3.º *Vida media en personas sensibilizadas.* — Los sueros antitóxicos heterólogos contienen además de las antitoxinas, diversas proteínas con especificidad de especie, que en el receptor despiertan la aparición de anticuerpos responsables de la corta duración de la inmunidad pasiva conferida y de los accidentes de hipersensibilidad que se presentan por su administración.

Las investigaciones de BURI, EYQUEM y POCIDALO³⁰ demuestran la presencia de anticuerpos frente a las proteínas heterólogas de caballo en el suero de las personas tratadas con antitoxinas equinas y en especial de aquellas que presentan la enfermedad del suero. Por técnicas de hemaglutinación e inmunodifusión revelan la presencia de una hemaglutinina a título elevado que persiste durante mucho tiempo y dos anticuerpos precipitantes, indicando que en el suero de las personas tratadas se presentan diversos anticuerpos en relación con los antígenos presentes en el suero de caballo. Los anticuerpos pertenecen a las inmunoglobulinas G y M, los antígenos a las globulinas α_2 y β_2 .

ARBESMAN, KANTOR, ROSE y WITENBSKY³¹ han demostrado que la aparición de anticuerpos frente a las proteínas heterólogas de caballo no es un fenómeno general, sino que ocurre en una proporción variable de personas tratadas, aproximadamente en el 50 % del grupo estudiado, lo que explicaría la variabilidad indi-

vidual de los títulos y vida media de las antitoxinas en sangre, por la administración de una misma dosis de antitoxina heteróloga por primera vez.

Pero además, la administración de antitoxina equina a personas sensibilizadas por una dosis anterior, es decir que presentan en su suero anticuerpos frente a las proteínas de caballo, se traduce por una rápida eliminación de las antitoxinas administradas lo que supone su escasa persistencia y eficacia.

GLENNY y HOPKINS ya demostraron en 1922 que la administración en animales por segunda vez de un mismo suero heterólogo se traduce por su eliminación más rápida de la circulación, y que si dicho suero contiene anticuerpos, su vida media es mucho menor. De la misma manera la duración de la inmunidad pasiva conferida por la administración de suero antitetánico equino, se reduce en aquellas personas que ya había recibido dicho suero (Wright, 1958). GODFREY y col³² en un enfermo de tétanos que ya había recibido una dosis anterior, administran 36.000 UI de antitoxina equina y determinan periódicamente los títulos séricos de antitoxinas y de anticuerpos frente al suero de caballo, comparando los resultados con los títulos obtenidos en personas normales con la misma dosis. Se observó que a los 5 días el nivel sérico se redujo al 50 % y que a los 9 días ya no se podían demostrar concentraciones

séricas apreciables de antitoxina. De la misma manera, los anticuerpos antiproteína de caballo se encuentran a títulos bajos en el 5.º día y a títulos elevados del 9.º al 14 día, disminuyendo posteriormente, pero persistiendo durante más de 6 meses.

Lo mismo ocurre si se administra suero heterólogo a una persona por primera vez, pero que a los 7-10 días presenta la enfermedad del suero. En este caso y coincidiendo con la aparición de los síntomas se asiste a una rápida desaparición de la antitoxina circulante. RUBINSTEIN²⁰ administra a 9 personas una dosis profiláctica de antitoxina equina y a los 11 días obtiene en 8 de ellos concentraciones séricas que oscilan de 0,02 a 0,04 UI×cc, pero en el restante caso, que presentó la enfermedad del suero, no se observaron concentraciones séricas apreciables en el mismo período.

Mientras que la vida media de la antitoxina heteróloga en las personas normales es de 10-13 días, en las personas sensibilizadas la vida media se reduce de 2 a 5 días.

C) *Inconvenientes de la administración de antitoxinas*

Los inconvenientes derivados de la administración de sueros antitóxicos homólogos y heterólogos son muy diferentes. El principal riesgo de los sueros heterólogos es la producción de fenómenos de hipersen-

sibilidad, mientras que en la administración de sueros homólogos es la transmisión de agentes infecciosos.

1.º *Accidentes séricos y antitoxinas heterólogas.* — En el curso de la administración de sueros antitóxicos heterólogos se pueden presentar accidentes de hipersensibilidad, cuya aparición depende de la calidad de los sueros, de la vía de administración y de la existencia de un estado previo de sensibilización. Estos accidentes pueden ser de varias clases:

Shock anafiláctico.— Se inician las manifestaciones desde pocos minutos hasta dos horas después de la administración del suero, comenzando por la aparición de prurito, dificultad respiratoria, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensión, colapso y coma, pudiendo ocurrir la muerte en pocos momentos; sin embargo, si se sobrepasa el período crítico se produce rápidamente la recuperación total. Cuando las manifestaciones se inician más tardíamente, el cuadro es mucho más benigno y se acompaña por lo general de una elevación de temperatura.

Afortunadamente es un accidente que se observa con rareza, casi siempre como consecuencia de la administración por segunda vez de un suero heterólogo de la misma especie animal, sobre todo en personas con antecedentes alérgicos, es decir, que presentan una predisposición

genética a la sensibilización y siempre que se administre por una vía que procure una rápida absorción del suero.

Reacciones locales. — Pueden ser del tipo de la anafilaxia local o fenómeno de Arthus, y se presentan después de la administración repetida de suero heterólogo por vía subcutánea; en el lugar de la inyección aparece una inflamación muy pruriginosa con edema e induración, que excepcionalmente evoluciona hacia la necrosis, es un accidente benigno que desaparece rápidamente en 24-28 horas. En otros casos, aparece a los 7-10 días una reacción local caracterizada por eritema y urticaria que cede rápidamente con los antihistamínicos.

Enfermedad del suero. — Es la manifestación más frecuente; se inicia con fiebre y malestar general, seguida de infarto de los ganglios linfáticos regionales que posteriormente se generaliza, aparece una ligera esplenomegalia y poco después una erupción urticariante muy pruriginosa acompañada de edema y artralgias, en particular de las pequeñas articulaciones, mialgias y ligera albuminuria; a los 3-4 días el cuadro disminuye, pudiendo persistir durante 8-10 días. Aunque su intensidad puede ser variable, su evolución por lo general es benigna.

Se puede presentar después de la primera administración de suero heterólogo, y en este caso el cuadro aparece a los 6-8 días (tipo retarda-

do); en otros casos, puede aparecer antes, desde las pocas horas hasta 2-3 días después de su administración, en personas que ya habían recibido con anterioridad suero de la misma especie animal, es el tipo acelerado.

Complicaciones nerviosas. — En el curso de estos accidentes séricos y en especial de la enfermedad del suero, se pueden presentar complicaciones nerviosas del tipo de neuritis y polineuritis, FISCHER, BARDENWERPER⁴⁰, siendo la forma más común la parálisis escapulohumeral que regresa lentamente sin dejar secuelas; más raro es la aparición de encefalitis o la afectación de los pares craneales. También se han descrito casos de pericarditis, miocarditis y periarteritis nodosa.

a) *Frecuencia.* — La frecuencia del shock anafiláctico mortal es escasa, pero variable según las estadísticas. MOYNIHAM³⁵ describe dos muertes en 7.850 personas tratadas, mientras que TAYLOR³⁶, en Inglaterra, encuentra una proporción menor, pues de 1945 a 1957 registra 16 defunciones en un total de 750.000 dosis profilácticas anuales, si bien hay que tener en cuenta que muchos accidentes por esta causa no se declaran. LAURENT y PARISH³⁷ revisando la literatura, estiman que se presenta un caso mortal por cada 10.000 a 200.000 dosis profilácticas, con una media de $1 \times 50-100.000$.

Por el contrario, la enfermedad del suero y las reacciones locales se

presentan con mayor frecuencia. Se considera que después de una dosis única de 1.500 a 3.000 UI de antitoxina heteróloga, la enfermedad del suero se presenta en el 30 % de los casos, MOYNIHAM³⁵, o del 20-30 %, SCHEIBEL¹³. Con el empleo de los sueros purificados y sobre todo ultrapurificados o desespeciados, se reduce su frecuencia al 6-1,6 %, MOYNIHAM³⁵ SANSOE, JENSEN y col.³⁹, SKUDDER³⁸. En U. S. A. se estima que la administración de 500.000 dosis profilácticas de antitoxina heteróloga se traduce por la presentación de 25.000 reacciones séricas severas con 20 muertes. A la vista de la frecuencia de los accidentes séricos, TOOGOOD⁴¹ se pregunta si la morbilidad y mortalidad por esta causa no es superior a la del tétanos que se desea prevenir; de los datos obtenidos durante un año para la región de Ontario (Canadá), demuestra que el riesgo de incapacidad debido a accidentes séricos severos es 256 veces mayor que para el tétanos. FOX⁴² calcula que las pérdidas económicas producidas por estos accidentes, incluyendo la pérdida de días de trabajo y los gastos de asistencia médica, representan una media de 8-10 dólares por dosis de suero heterólogo.

Como consecuencia de los riesgos a que expone la administración de sueros heterólogos, se aconseja que el suero antitetánico equino se administre una sola vez durante la vida del sujeto y sólo en casos de

absoluta necesidad, asociado con una inmunización activa y simultánea con anatoxina para evitar la aparición de estos accidentes en el futuro. En un estudio de 3.455 personas a las que se había administrado suero heterólogo en Inglaterra, BINNS⁴³ hizo la observación de que a pesar de que en muchos de ellos se produjeron accidentes séricos o presentaban afecciones alérgicas (asma, eczema infantil), no se había hecho ningún esfuerzo para vacunarles y evitar en lo sucesivo la repetición de estos accidentes.

b) *Sueros antitóxicos de otras especies animales.* — Se ha intentado reducir los accidentes séricos en las personas sensibilizadas al suero de caballo, mediante el empleo de sueros antitóxicos obtenidos en animales de otras especies. Sin embargo, se ha observado que la administración de suero antitetánico bovino, ovino o porcino no parece que evite dichos riesgos. Las investigaciones de BURI, EYQUEM y POCIDALO³⁰, han permitido determinar que la administración de suero antitetánico ovino puede dar lugar a la aparición simultánea de hemaglutininas anticarnero y anticaballo a título elevado. GODFREY y col.³² con el suero de una persona sensibilizada al suero de caballo, efectúan reacciones serológicas empleando como antígeno suero normal de carnero, cerdo y cabra, obteniendo en todos los casos reacciones de precipitación posi-

tivas a bajo título. Estas reacciones cruzadas explican que en las personas hipersensibles al suero de caballo se deben administrar con cautela los sueros antitóxicos de otras especies de animales.

Asimismo, REISSMAN, ROSE y ARBESMAN⁴⁴ citan un caso de enfermedad del suero por la administración de suero antitetánico bovino en una persona sensible al suero de caballo; los estudios serológicos revelaron la existencia de hemaglutininas antiequinas y antibovinas en su suero.

Las investigaciones anteriores revelan la existencia de relaciones antigénicas cruzadas entre las seroproteínas de diversas especies animales que limitan la eficacia de los sueros antitóxicos de estas especies cuando se administran como sueros sustituto a personas sensibilizadas al suero de caballo, sin evitar además la presentación de accidentes séricos.

c) *Pruebas de sensibilidad.* — Ante el riesgo de accidentes séricos que comporta la administración de antitoxinas heterólogas de caballo, es conveniente que antes de su administración se practiquen pruebas que permitan demostrar la existencia o no de un estado de sensibilización frente al suero de caballo. Se pueden utilizar pruebas intradérmicas o el método de la dosis de prueba.

Las pruebas intradérmicas se ba-

san en la administración por vía intradérmica de 0,2 c. c. del suero antitóxico diluido al 1/10 ó 1/100, y en la demostración de un estado de hipersensibilidad por la aparición de una reacción local inmediata del tipo eritema-edema.

A pesar de su utilización general, estas pruebas han suscitado algunas dudas acerca de la especificidad de los resultados, pues no siempre están relacionados con un estado de hipersensibilidad, sino que existen otros factores inespecíficos que pueden falsear los resultados. Así, EADE⁴⁵ demuestra que es fundamental la existencia de una circulación cutánea adecuada; dicho autor en 40 pacientes con heridas severas encuentra en 6 una circulación cutánea deficitaria, que produjo reacciones negativas falsas, aconsejando que después de un trauma y antes de practicar las pruebas intradérmicas se deben esperar una hora hasta que la circulación cutánea se recupere. LAURENT y PARISH³⁷ han observado que pueden aparecer reacciones positivas falsas por otras causas (trauma local, inyección de sustancias inocuas) y que la experiencia ha demostrado que las pruebas intradérmicas fallan en algunas ocasiones, habiendo observado reacciones positivas cuando posteriormente la administración de la dosis total de suero no produjo reacción alguna, y lo que es más importante, reacciones negativas que al administrar el suero produjeron una violenta

ta reacción de hipersensibilidad, casos que por lo general se atribuyen al suero y no a un fallo de la reacción.

La dosis de prueba consiste en la administración por vía subcutánea de 0,1-0,2 c. c. de suero puro con la finalidad de observar la posible reacción del sujeto en casos de hipersensibilidad. Como la pequeña cantidad de suero que se administra se absorbe lentamente, en caso de hipersensibilidad se produce siempre una reacción general benigna (hipotensión, urticaria) que responde rápidamente con la terapéutica usual. En opinión de MOYNIHAM³⁵ y PARISH³⁷, es un método más correcto que el anterior, pues para demostrar un estado de sensibilización general del organismo, no se recurre a una prueba que depende de la reactividad tisular local, que puede ser variable y aún estar influenciada por factores inespecíficos.

PARISH recomienda seguir la siguiente pauta en la administración de sueros heterólogos:

a) Si el paciente no ha recibido suero heterólogo anteriormente ni presenta antecedentes alérgicos, se puede administrar la dosis total de suero por vía intramuscular, teniendo en observación durante treinta minutos. Si se desea administrar el suero por vía endovenosa es necesario practicar una dosis de prueba (0,2 c. c.) por vía subcutánea seguida de 30 minutos de observación, y en caso negativo se inyecta lenta-

mente por vía endovenosa una pequeña dosis de suero (0,5 c. c.), y si a los 30 minutos es negativa, se puede administrar la dosis total.

b) Si el paciente recibió anteriormente suero, se administra una dosis de prueba por vía subcutánea, con observación durante 30 minutos. Si la reacción es negativa se puede administrar la dosis total de suero por vía intramuscular seguida de un nuevo período de observación.

c) Si el paciente presenta antecedentes alérgicos, en especial asma o eczema infantil, y es absolutamente necesario su administración, se practica una dosis de prueba con suero diluido al 1/10, a continuación una dosis de prueba con suero puro y si ambas reacciones son negativas se administra la dosis total. Después de cada prueba se debe someter el paciente a un período de observación de 30 minutos.

En todos los casos se debe advertir al paciente la posibilidad de presentar la enfermedad del suero de tipo retardado (6-12 días).

Si las reacciones son positivas, lo mejor es prescindir del suero heterólogo, pero si es necesario su administración, se debe esperar hasta que los síntomas se normalicen (presión arterial y urticaria), lo que generalmente ocurre a las seis horas, en cuyo momento se puede repetir la dosis de prueba, y si la reacción es negativa, administrar la dosis total de suero bajo vigilancia médica.

2.º *Antitoxinas homólogas.* — La administración de sueros homólogos no produce accidentes de hipersensibilidad, pero puede transmitir agentes de infecciones bacterianas o víricas que pueden encontrarse en dichos sueros. La transmisión de bacterias se evita sometiendo los sueros a técnicas de filtración, pero la presencia de virus y en especial del virus de la hepatitis sérica e infecciosa sólo se puede evitar, teniendo en cuenta que los métodos de esterilización con rayos UV o de tratamiento con B propiolactona no han dado resultados satisfactorios, mediante una adecuada selección de donadores o sometiendo el plasma o suero a técnicas de concentración o fraccionamiento. En cambio, se ha demostrado que en los preparados de Gamma Globulina, cuando se obtienen por procedimientos físico-químicos de fraccionamiento, como por ejemplo, el que utiliza el alcohol a bajas temperaturas, como sucede en la Gamma Globulina Antitetánica, se eliminan totalmente dichas posibilidades.

III. *Inmunización activo-pasiva.*

En los casos de administración de una dosis profiláctica de antitoxina en personas no vacunadas, se recomienda practicar simultáneamente la vacunación con anatoxina para obtener una inmunización más duradera, y en el caso de los sueros heterólogos evitar además los acci-

dentés séricos que conlleva la administración de nuevas dosis.

El valor de esta inmunización combinada ha sido estudiada por diversos autores, siendo el problema de mayor importancia que presenta la posible interferencia que puede ocurrir entre los anticuerpos pasivos y el antígeno administrado.

Los trabajos de SURI y RUBBO⁷¹, han demostrado que cuando se administra antitoxina heteróloga con anatoxina líquida se produce interferencia, pero si se emplea anatoxina precipitada una semana después de la inyección de antitoxina, la interferencia es menor, debido en parte a la rápida eliminación del suero heterólogo y a la lenta liberación del antígeno precipitado.

Cuando se administra antitoxina homóloga, como la dosis es mucho más pequeña, el nivel de antitoxina en sangre interfiere poco la inmunización con anatoxina. MAHONEY y col⁴⁷ demuestran que la administración de 400 UI de antitoxina homóloga interfiere la vacunación con la primera dosis de anatoxina precipitada, produce un título bajo de antitoxinas con la segunda dosis y responde moderadamente frente a la tercera. Mc COMB⁴⁶, Mc COMB y DWYER¹⁶ estudiando estos problemas llegan a la conclusión de que la administración de 250 UI de antitoxina homóloga produce títulos protectores en sangre durante 28 días y que esta dosis no disminuye apreciablemente la inmunización

activa con dos dosis de anatoxina líquida. LEVINE⁴⁶ en un trabajo similar con anatoxina precipitada, confirma los resultados, anteriores no encontrando diferencias significativas, según que la anatoxina se administrase simultáneamente o tres horas antes.

Por otra parte, existen trabajos que sugieren que en algunos casos los anticuerpos pueden incrementar la respuesta primaria a la vacunación. En 1925 GLENNY y POPE ya demostraron que las mezclas de antitoxina con un exceso de anatoxina producen una respuesta mayor. Recientemente MAHONEY y col⁴⁷ han observado que si se administra una pequeña dosis de antitoxina homóloga (50 UI), aunque el nivel de protección pasiva sea más bajo, no sólo no interfiere el establecimiento de una buena inmunización activa, sino que aumenta la eficacia de la primera dosis de anatoxina, en especial cuando se utiliza anatoxina precipitada y proponen emplear este método en la profilaxis de las heridas que no presentan un elevado riesgo de tétanos.

IV. Profilaxis del tétanos en los heridos

1.º *Tratamiento quirúrgico.* — El tratamiento quirúrgico de cualquier herida en las primeras 6 horas, es de importancia fundamental en la profilaxis del tétanos. En las heridas contusas se debe proceder al

desbridamiento completo y limpieza minuciosa de la herida con la escisión de los tejidos necróticos o mal irrigados, eliminación de cuerpos extraños y lavado con soluciones antisépticas, convirtiéndolas en heridas limpias, bien vascularizadas e inadecuadas para el crecimiento de *Cl. tetani*.

La experiencia ha demostrado que el tratamiento precoz y correcto de las heridas reduce mucho el número de casos de tétanos, sin embargo, no todas las heridas se tratan precozmente y además muchas veces se considera que la herida no es lo suficientemente importante para justificar la asistencia del médico o cirujano, y en muchos casos se cura y desinfecta incompletamente por métodos incorrectos. Este hecho es de gran importancia, porque una tercera parte de los casos de tétanos asistidos en los hospitales son consecuencia de heridas consideradas como insignificantes.

2.º *Quimioprofilaxis.* — El tratamiento con antibióticos se debe iniciar lo más precozmente posible con el doble objetivo de combatir las infecciones bacterianas secundarias de la herida e inhibir el desarrollo de *Cl. tetani* y en consecuencia la producción de toxina. Sobre este supuesto COX, KNOWELDEN y SHARRARD⁴⁸ han considerado que después de una limpieza correcta de la herida, el tratamiento con antibióticos durante una semana sería

suficiente para evitar la aparición del tétanos. Sin embargo, en estos últimos años se han suscitado algunas dudas acerca de la eficacia de la penicilina en la profilaxis del tétanos⁵⁰, y el valor de los antibióticos es objeto de controversia, pues si bien es cierto que la penicilina y tetraciclina son eficaces «in vitro» frente al *Cl. tetani*, no es menos cierto que las heridas tetanígenas son heridas mal irrigadas, con tejidos necróticos, lo que dificulta la llegada de los antibióticos a concentraciones eficaces al foco de infección. Por otra parte, LUCAS y WILIS⁵¹ han demostrado que el empleo exclusivo de antibióticos en la profilaxis del tétanos, produce un mayor número de casos que con el empleo exclusivo de antitoxinas, lo que indica que no pueden emplearse como sustituto de los métodos de inmunización activa o pasiva.

En la actualidad, se considera que la quimioprofilaxis es una medida complementaria más en el tratamiento de las heridas, de manera que cuando se inicia precozmente previene la infección tetánica durante un breve período, pero sobre todo está indicada en aquellas heridas sucias, muy contaminadas o cuyo tratamiento quirúrgico se ha demorado más de 24 horas; en estos casos, se aconseja la administración de penicilina, o mejor de penicilinas sintéticas del tipo cloxacilina o dicloxacilina, asociadas con ampicilina, cefaloridinas o tetraciclinas⁵².

3.º *Inmunización activa.* — En las personas vacunadas completamente con tres dosis de anatoxina líquida o dos dosis de anatoxina precipitada y una inyección de recuerdo al año, les queda un estado de inmunidad que les protege durante un cierto tiempo. Aunque la mayoría de autores consideran que las heridas producidas durante el primer año después de la vacunación no requieren la administración de una nueva dosis de vacuna⁴²⁻⁵³, ALTEMEIER y col.⁵⁴ ante la aparición de algunos casos de tétanos en personas inmunizadas⁵⁵, aconsejan reducir dicho período a 6 meses, habiéndose demostrado que desde esta fecha hasta los 10 años como mínimo queda en el organismo un estado de hiperreactividad de las células inmunocompetentes, que si en el momento de producirse una herida peligrosa se administra una inyección de recuerdo de anatoxina líquida o precipitada se produce una respuesta secundaria de anticuerpos muy rápida e intensa, de manera que a los 2-4 días se alcanzan niveles protectores de antitoxina en sangre y se evita la aparición de la enfermedad.

4.º *Inmunización pasiva.* — Está indicada como medida profiláctica en las personas no vacunadas, vacunadas incompletamente, con más de 10 años de la última vacunación o que no recuerdan su estado inmunitario. En estos casos se deben administrar antitoxinas heterólogas u

homólogas asociadas con métodos de inmunización activa.

Las antitoxinas heterólogas se administran en forma de suero antitetánico equino purificado o desespejado, a la dosis de 3-6000 UI inmediatamente después de producirse la herida peligrosa. Las dosis más elevadas están indicadas en las heridas sucias, anfractuosas, que no se pueden desbridar completamente y sobre todo cuando el tratamiento se retrasa; en este caso, algunos autores⁵⁴ recomiendan duplicar la dosis por cada día de demora en el tratamiento, hasta un máximo de 30-40.000 UI.

La vida media de las antitoxinas heterólogas, como ya hemos expuesto, es aproximadamente de 10-12 días, con una gran variabilidad individual, por ello el período de protección no cubre en todos los casos el posible período de incubación de la enfermedad. Presentan además el inconveniente de producir accidentes séricos y de acortar el período de protección ante la administración de una nueva dosis, debiéndose practicar previamente pruebas para determinar la existencia de un estado de hipersensibilidad frente a las proteínas heterólogas del suero de caballo.

Las antitoxinas homólogas no presentan ninguno de los inconvenientes anteriores^{15, 18, 20, 23, 52, 54}; se administran en forma de gammaglobulina humana antitetánica, porque en un pequeño volumen se puede ad-

ministrar la dosis profiláctica, que es mucho menor, oscila entre 250 y 500 UI, según el tipo de herida, obteniéndose niveles de antitoxina más prolongados, con una vida media de un mes aproximadamente y sobre todo más constantes y regulares. Por tanto, las antitoxinas homólogas están indicadas en la profilaxis de rutina del tétanos y especialmente en aquellos casos que el paciente estuviera sensibilizado al suero de caballo, que hubiera recibido dosis anteriores de antitoxina equina o que tuviera antecedentes alérgicos (asma, eczema infantil, alergia medicamentosa). Según el Comité de Expertos de la OMS¹⁵, «Convendría reemplazar por antitoxina tetánica humana la antitoxina heteróloga utilizada en la profilaxis y tratamiento del tétanos».

La conducta a seguir ante una herida sospechosa podría ser la siguiente:

A) *En las personas vacunadas completamente, se debe proceder al tratamiento quirúrgico de la herida; la profilaxis específica depende del tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis de vacuna:*

1.º Si fue inferior a 6 meses, no hace falta administrar una nueva dosis de anatoxina.

2.º Si fue superior a 6 meses e inferior a 10 años, se debe administrar una dosis de recuerdo de anatoxina líquida o precipitada.

3.º Si fue superior a 10 años, se aconseja combinar la inmunización activa con la pasiva. Para ello se administra en un brazo una inyección de recuerdo de vacuna antitetánica, y en el otro brazo cambiando de jeringa, la dosis profiláctica de antitoxina (250 UI de gammaglobulina antitetánica o 3000-6000 de suero antitóxico equino y en este último caso practicando previamente pruebas de sensibilidad).

Si la herida es muy extensa, sucia, con tejidos necróticos o el tratamiento quirúrgico fue incompleto o retardado (después de 24 horas) se aconseja incrementar la dosis de antitoxinas (500 UI de gammaglobulina antitetánica o 6000-30.000 de suero antitóxico equino) asociado a un tratamiento intenso con antibióticos.

B) *En las personas no vacunadas, incompletamente o que no recuerdan su estado inmunitario*, después de la limpieza quirúrgica de la herida, se debe proceder a la protección pasiva con antitoxinas según el tipo de la herida como en el caso anterior, seguido de la administración simultánea en el otro brazo de la primera dosis de anatoxina, debiendo completarse la vacunación según la pauta standard.

TRATAMIENTO DEL TETANOS

Aunque la eficacia de las antitoxinas en la profilaxis del tétanos es un hecho bien establecido, su valor

en el tratamiento de la enfermedad es objeto de controversia. En 1955 WILSON y MILES⁵⁵ afirmaron que el valor de los sueros antitóxicos en el tratamiento del tétanos es un problema que aún no ha recibido su respuesta definitiva.

I) *Antitoxinas heterólogas*

En relación con el suero antitetánico equino existen en la literatura trabajos con resultados diversos. Entre los que demuestran la eficacia de las antitoxinas, tenemos los de PATEL y col (1963), y en especial el de BROWN, MOHAMED, MONTGOMERY, ARMITAGE y LAURENCE⁵⁶; estos autores efectúan un estudio para determinar la influencia de la seroterapia en las tasas de letalidad por tétanos; para ello establecen dos grupos de enfermos en condiciones semejantes y comparan los resultados obtenidos en el grupo sometido a tratamiento, con una dosis única de 200.000 UI de antitoxina equina; con el grupo testigo no sometido a seroterapia. Los resultados indican que la letalidad en el grupo tratado fue del 49 % y en el grupo no tratado el 76 %, siendo la probabilidad de que dichos resultados fueran debidos al azar igual o menor al 5 %; los autores concluyen que el suero antitóxico equino es eficaz en el tratamiento del tétanos.

Por otra parte, VAISHNAVA, GOYAL, NEOGY y MATHUR⁵⁷ efectúan un estudio sobre 470 enfermos que divi-

den en cuatro grupos: a) Sin tratamiento seroterápico, b) con dosis única de 10.000 UI, c) 30.000 UI, y d) 60.000 UI, obteniendo tasas de letalidad del 45, 41, 49 y 47 % respectivamente. La valoración estadística de los resultados demostró que las diferencias encontradas no eran significativas y que por tanto el suero antitético era de poco valor en el tratamiento del tétanos.

Sin embargo hemos de considerar que en estos estudios, la valoración clínica de los resultados presenta el inconveniente de la dificultad de establecer grupos de enfermos que sean homogéneos y sobre todo de no tener en cuenta las demás formas de tratamiento que se aplican a dichos enfermos, que son diversas según los casos y los autores.

Si tenemos en cuenta que por ser el suero antitetánico equino un suero heterólogo, se forman anticuerpos que acortan la duración de su actividad a cada nueva dosis, es evidente que la seroterapia debe ser única, precoz y masiva, debiéndose administrar dosis elevadas (50-200.000 UI) teniendo la precaución de investigar previamente la sensibilización al suero de caballo para evitar la aparición de accidentes séricos.

Gran parte de las objeciones que se hacen a la administración de antitoxinas heterólogas derivan de las reacciones séricas que pueden presentarse en el curso del tratamiento, que complican y agravan la en-

fermedad. Aunque el empleo de antitoxina equina ultrapurificada en la profilaxis de las heridas ha hecho disminuir la frecuencia de dichas reacciones (1,6-6 %), la administración de dosis mayores como las utilizadas en el tratamiento, incrementan la frecuencia de estas reacciones séricas, que según NATION²⁸ pueden llegar al 50 %.

II) Antitoxinas homólogas

Se ha ensayado el empleo de antitoxinas homólogas, en forma de suero humano de personas vacunadas, con buenos resultados²⁹; sin embargo presenta la desventaja de su bajo contenido en antitoxina (90 UI×cc), lo que requiere la administración de grandes cantidades de suero.

Recientemente, la posibilidad de utilizar antitoxinas homólogas en forma de Gammaglobulina humana antitetánica, ha abierto un nuevo campo en la terapéutica de esta infección sobre todo al eliminar las reacciones séricas que se presentan con frecuencia. La administración de Gammaglobulina antitetánica produce concentraciones protectoras en el suero con dosis mucho menores, así con 1500 UI se producen concentraciones séricas de 0,08 a 0,16 UI por c. c. de suero, que se mantiene durante mucho tiempo, con una vida media de cuatro semanas y con niveles apreciables durante 14 semanas SMOLENS y col.²³

Los estudios efectuados con anti-toxina homóloga demuestran que su eficacia es semejante o ligeramente superior al suero equino⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁵⁸, radicando su principal ventaja en la ausencia de reacciones séricas. NATION, PIERCE, ADLER, CHINNOCK y WEHRLE⁵⁸ seleccionan 20 enfermos de tétanos no vacunados y no tratados, a los que administran una dosis de 3000-6000 UI de Gamma Globulina antitetánica por vía intramuscular lo más precozmente posible, utilizando las dosis mayores para los enfermos más graves o de corto período de incubación.

III) Sueroanatoxiterapia

Al igual que en la profilaxis, en el tratamiento del tétanos se recomienda la combinación de la inmunización pasiva con la activa, por la administración lo más precozmente posible de anatoxina en un lugar distinto del organismo, y debiéndose repetir las inyecciones cada 4-5 días hasta un total de 8-10 cc. (MOLLARET); posteriormente se debe completar la inmunización activa según la pauta establecida.

Los datos anteriores demuestran que a pesar de los avances realizados, no existe ninguna medida terapéutica específica que sea decisiva en el tratamiento de todos los casos de tétanos, pues si el sistema nervioso ha fijado una dosis letal de toxina todas las medidas terapéuticas son ineficaces, lo que hace suponer que un cierto número de casos

son irreversibles, hecho que no se puede conocer de antemano.

A pesar de ello, se continúa administrando antitoxina a los enfermos de tétanos sobre la base de que si bien la antitoxina no puede reparar el daño causado ni desplazar a la toxina fijada, que presenta una mayor avidez para el sistema nervioso, sí que es capaz de neutralizar a la toxina que se encuentra en la sangre, linfa y líquidos tisulares, de manera que si paralelamente, mediante un tratamiento quirúrgico y antibiótico adecuado, se destruye la fuente de toxina en la herida, se puede evitar la fijación de una dosis letal en el sistema nervioso y por tanto salvar la vida de algunos enfermos.

Este supuesto ha fundamentado que la administración de suero antitetánico sea una práctica de rutina en el tratamiento del tétanos sin que hasta el presente se haya podido dilucidar el problema de su eficacia de manera definitiva.

RESUMEN

Se efectúa una revisión sobre la importancia de las antitoxinas en la profilaxis y tratamiento del tétanos, comparando las ventajas e inconvenientes de las clásicas antitoxinas heterólogas con las antitoxinas homólogas cuyo empleo se ha difundido ventajosamente en estos últimos años, especialmente en forma de Gamma Globulina humana antitetánica.

BIBLIOGRAFIA

1. ECKMANN, L.: *Tetanus Prophylaxe und Therapie*, Schwabe, Basel und Stuttgart, 1960.
2. BIANCHI (1961): Citado por Eckmann.
3. BYTCHENKO, B.: *Geographical Distribution of tetanus in the World, 1957-60*. *Bull. Org. Mond. Santé*, 34, 71-104, 1966.
4. HEATH, C. W.; ZUSMAN, J., and SHERMAN, I. L.: *Tetanus in the United States, 1950-1960*. *Am. J. Public Health*, 54:769, 1964.
5. TORRES GOST, J.; FIGUEROA EGEA, J.: Mortalidad por tétanos. *Gaceta Médica Española*, 89-91, 1965.
6. MATELLA, V.; PUMAROLA, A., y BRAVO, J.: *Microbiología y Parasitología*. Madrid, 1967.
7. PILLEMER, L.; WITTLER, R., y GROSSBERG, D. B.: *Isolation and Crystallization of Tetanus Toxin*. *Science*, 103, 615, 1946.
8. BROOKS, V. B.; CURTIS, D. R., y ECCLES, J. C.: *Mode of Action of Tetanus Toxin*. *Nature, Lond*, 175, 120, 1955.
9. BROOKS, V. B.; CURTIS, D. R., y ECCLES, J. C.: *The Action of Tetanus Toxin on the Inhibition of Motor Neurons*. *J. Physiol*, 135, 655, 1957.
10. SOLER DOPFF y CLARÀ: Citado en Pedro Pons, A.; Farreras Valenti, P.; Foz Tena, A., y Surós Fornis, J. Tomo VI de *Patología y Clínica Médica*, segunda edición. Barcelona, 1960.
11. LEVINE, L.; NYMAN, L.: *Tetanus Immunity in the North and the South*. *J. A. M. A.*, 187:518, 1964.
12. WOLTER, K. M.; DEHMEL, H.: *Abschliessende Untersuchungen über die Tetanus Prophylaxe durch active immunisierung*. *Ztschr. fr. Hyg. U. Infektions K.*, 124:326-332, 1942.
13. SCHEIBEL, E.S. *Uses and results of active tetanus immunization*. *Bull. World Health Org.*, 13:381-394, 1955.
14. TASMAN, A.; HUYGENS, F. J. A.: *Immunization against tetanus of patients given infections of antiserum*. *Bull. World Hest. Org.*, 26:397-407, 1962.
15. Comité Expertos OMS: Empleo de las inmunoglobulinas humanas. Informe Técnico, número 327, 1966.
16. MC COMB, J. A., y DWYER, R. C.: *Active-Pasive immunization against tetanus immunoglobulin (human)*. *New. Engl. J. Med.*, 2668:857-862, 1963.
17. SURI, J. C., y RUBBO, S. D.: *Immunitation against tetanus*. *J. Hyg.*, 59, 893, 1961.
18. RUBBO, S., y SURI, J.: *Pasive immunization agent tetanus with human immunoglobulin*. *Brit. Med.*, J. 79-81, 1962.
19. STAFFORD, E.: *Tetanus Active and pasive immunization*. *J. A. M. A.*, 173:539, 1960.
20. RUBINSTEIN, H. M.: *Studies on human antitoxin*. *Amer. J. Hyg.*, 76:276, 1962.
21. BARR, M. y SACHS, A.: *Report on the investigation into the prevention of tetanus in the British Army*. *Army Pathology Advisory Committee*, 1955.
22. MATHER, J. M.; MC CLURE, A. D.; FARQUHARSON, R. F., y SELLERS, A. H.: *Stu-die on tetanus immunization in the R. C. A. F.*. *Canad. J. Pub. Health*, 40:51, 1949.
23. SMOLENS, J.; VOGT, A. B.; CRAWFORD, M. N., y STOKES, J.: *The persistence in the human circulation of horse and human tetanus antitoxins*. *J. Pediat.*, 59:899-902, 1961.
24. MARTIN, C. M.; GORDON, R. S.; FELTS, W. R. y MC CULLOUGH, N. B.: *Studies on Gammaglobulin. I Distribution and Metabolism of antibodies and Gammaglobulin in hypogammaglobulinemic patients*. *J. Lab. Clin. Med.*, 49:607-616, 1957.
25. VOLWILER, W.; GOLDSWORTHY, P. D.; MC. MARTIN, M. P.; WOOD, P. A.; MC. KAY, I. R., y FREMONT-SMITH, K.: *Biosynthetic determination with ra-*

- dioactive sulfur of turn-over rates of various plasma proteins in normal and cirrhotic man. *J. Clin. Invest.*, 34:1126-1146, 1955.
26. ARMSTRONG, S. H.; KUKRAL, J.; HERSHMAN, J.; MC LEOD, K., y WOLTER, J.: Comparison of the persistence in the blood of gammaglobulins labeled with S_{35} and I_{131} in the same subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 44:762-763, 1954.
 27. BIGLER, J. A., y WERNER, M.: Active immunization against tetanus and diphtheria in infants and children. *J. Amer. Med. Ass.*, 116:2355-2366, 1941.
 28. GOLD, H., y BACHERS, H.: Combined active-passive immunization against tetanus. *J. Immun.*, 47:335-344, 1943.
 29. COOKE, J. V., y JONES, F. G.: The duration of passive tetanus immunity and its effect on active immunization with tetanus toxoid. *J. Amer. Med. Ass.*, 121:1201, 1943.
 30. BURI, J. F.; EYQUEM, A., y POCIDALO, J.: Etude serologique et immunoclinique des anticorps apparaissant apres serotherapie au cours du tetanus. *Pres. Medical*, 72-81, 1964.
 31. ARBESMAN, C. E.; KANTOR, S. Z.; ROSE, N. N., y WITEBSKY, E.: Serum sickness serologic studies following prophylactic tetanus antitoxin. *J. Allergy*, 31:257, 1960.
 32. GODFREY, M.; PARSONS, V., y RAWSTRON, J. R.: Rapid Destruction of Anti-tetanus Serum in a Patient previously Sensitized to Horse Serum. *Lancet*, 2, 1229, 1960.
 33. BANDERWERPER, H. W.: Serum Neuritis from serum antitoxin. *J. A. M. A.*, 179:763, 1962.
 34. FISCHER, I.: Serum neuritis. *Ann. Intern. Med.*, 35:922, 1951
 35. MOYNIHAM, P.: Serum Sickness and Local Reactions in Tetanus Prophylaxis. A study of 400 cases. *Lancet*, 2:264, 1955.
 36. TAYLOR, I.: Aspects of Tetanus in England and Wales, Symposium on immunization in Childhood. Edinbourg: Levingstone, 1959 p. 88.
 37. LAURENT, L. S., y PARISH, H. J.: Serum Reactions and Serums Sensitivity Tests. *Brit. Med. J.*, 1:1294, 1962.
 38. SKUDER, P. A.; MC CARROLL, J. R.; ECKER, R., y CABOW, E.: The Incidence of Reactions following of the Administration of Tetanus Antitoxin. *J. of Traume*, 1:41, 196.
 39. SANSE, JENSEN, y ZOCKMAN-CHRISTIANSEN: Ogest 11 Sep. 1958. Citado en *J. A. M. A.*, 168:1923, 1961.
 40. BRUCE, D.: Tetanus analysis of 1458 cases. *J. of Hyg.*, 19:1-32, 1960.
 41. TOOGOOD, J. H.: Allergic Reactions to Antitetanus Serum. *Canad. Med. Ass. J.*, 82:907, 1960.
 42. FOX, N.: Immunization against tetanus. The use of human tetanus immunoglobulin. Royal Victoria Hospital. Montreal. Canada. Mayo, 12, 1966.
 43. BINNS, P. M.: An. Analysis of Tetanus Prophylaxis in 3.455 cases. *Brit. J. prev. soc. Med.*, 15:180, 1961.
 44. REISSMAN, R. E.; ROSE, N. R., ARBESMAN, C. E.: Immunologic Studies of Serum Sickness from Bovine Antitetanus Toxin. *J. A. M. A.*, 176:1004, 1961.
 45. EADE, G. G.: The Unreliability of Tetanus Antitoxin Skin Tests after Injury. *J. A. M. A.*, 180:922, 1962.
 46. Mc. COMB, J. A.: The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin. *New England J. of Med.*, 270:175-178, 1964.
 47. MAHONEY, L. J.; APRILE, M. A., y MOLONEY, P. J.: Combined active-passive immunization against tetanus in man. *Canad. Med. Ass. J.*, 96:1401-1404, 1967.
 48. LEVINE, L.: *New England J. Med.*, 274:186, 1966.
 49. COX, C.; KNOWELDEN, J., y SHARRARD, W. J.: Tetanus Prophylaxis. *Brit. Med. J.*, 2:1360, 1963.
 50. SMITH, J. V.: Penicillin in prevention of tetanus. *Brit. Med. J.*, 2:1293, 1964.
 51. LUCAS, A. O., y WILLIS, A. J. P.: Prevention of tetanus. *Brit. Med. J.*, 2:1333, 1965.

52. GREENBERG, L.: *Tetanus Prophylaxis in Canada. Med. Serv. J. Canadá*, 22:251-261, 1966.
53. Conferencia Internacional sobre Tétanos. Academia Suiza de Ciencias Médicas y OMS. *Lancet*, 2:489, 1966.
54. ALTEMEIER, W. A., y HUMMEL, R. P.: *Treatment of tetanus. Surgery*, 60:495-505, 1966.
55. WILSON, G. S., y MILES, A. A.: *Bacteriología e Inmunidad. Salvat Ed.* 1955.
56. BROWN, A.; MOHAMED, S. D.; MONTGOMERY, R. D.; ARMITAGE, P., y LAURENCE, R.: *Value of a large dose of antitoxin in clinical tetanus. Lancet*, 2:227, 1960.
57. WAISHNAVA, H.; GOYAL, R. K.; NEOGY, C. N., y MATHUR, G. P.: *A controlled trial of antiserum in the treatment of tetanus. Lancet*, 1391-1373, 1966.
58. NATION, N. S.; PIERCE, N. F.; ADLER, S. D.; CHINNOCK, R. F., y WEHRLE, P. F.: *The Use of human hiperimmune globulin in treatment. Calif. Med.*, 98:305, 1963.
59. ELLIS, M.: *Human antitetanus serum in the treatment of tetanus. Brit. Med. J.*, 1:1123, 1963.
60. LUNDSTROM, R.; RAMGREN, O.; THOREN, C, y ULLBERG-OLSSOM, K.: *Inmune globulin against tetanus. Acta Paediat. Isuppl.J*, 140:100, 1963.