

Sesión del día 12 de abril de 1972

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITETÁNICA

A. COMAMALA MALO, J. M. MIRANDA MARTÍNEZ, R. BALIUS JULI, J. LÓPEZ GIBERT, J. A. MIJARES GRAU, J. TORRENS IBERN, J. VIÑAS RIERA, F. ALCÁNTARA CHACÓN, J. L. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

En el marco de esta Asociación, el día 5 de mayo de 1971, dos de nosotros (J. M. MIRANDA y A. COMAMALA) expresaban su opinión de que la profilaxis convencional que se viene practicando frente al tétanos no protege convenientemente. Terminaban preguntando: «¿Cuál debía ser la actitud de la clase médica?» El, entonces, Presidente de la Asociación, Dr. V. ARTIGAS RIERA, encomendó a un grupo la preparación de un informe.

Este tema había sido debatido, con anterioridad a la referida sesión, dentro de las actividades científicas del Centro Quirúrgico Municipal de Urgencias, curso 70-71. En la sesión del 15 de febrero, preparada por el Equipo Quirúrgico del Dr. J. M. MIRANDA MARTÍNEZ, intervinieron los Drs. MIRANDA, COMAMALA y J. BRIONES CARRETERO.

Al ponernos en tarea aparecieron, en el sustrato de la profilaxis antitetánica, dos aspectos muy importante, cuyo plantamiento y ataque podían clarificar mucho las cosas; nos referimos a los aspectos inmunológico y estadístico, muy difíciles de individualizar y separar en la problemática que nos ocupa.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS Y ESTADÍSTICOS. *Sueros Heterólogos.*

Dentro del conjunto que agrupa a *todas* aquellas heridas que se complican con la aparición de un tétanos, constituyen un subconjunto muy importante por su gran mortalidad. El sistema «heridos-complicación tetánica» constituye un sistema muy complejo, con muchas variables. Esquematisando al máximo podríamos decir, empleando términos cibernéticos, que constituyen una máquina tipo caja negra con tres entradas y tres salidas (fig. 1). Tal como queda representado en la figura, el diagrama de efectos inmediatos solamente se puede establecer si consideramos las entradas 1 y 3 y cuando la vacunación ha sido administrada con anterioridad a la herida.

61

Si consideramos solamente las entradas 1 y 2, las salidas son 3. En este caso es mejor establecer los siguientes modelos lógicos del comportamiento del sistema.

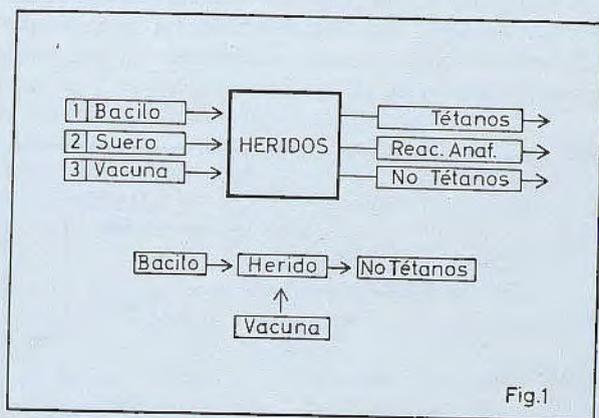


Fig.1

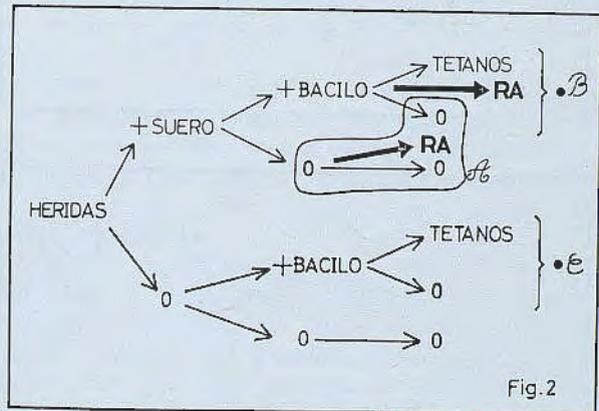


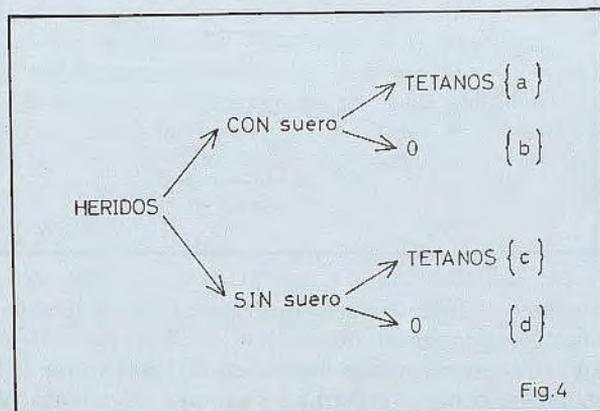
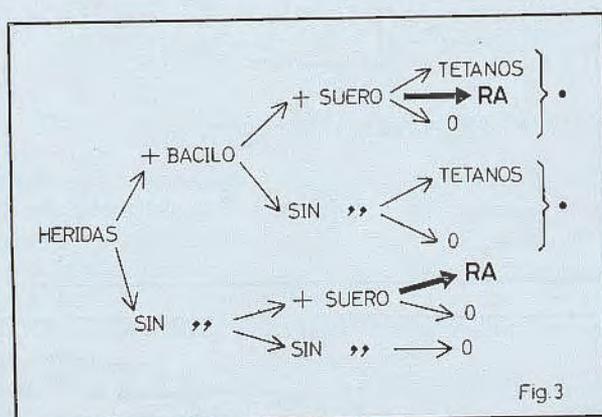
Fig.2

Primeramente es digno de ser considerado, en el modelo representado en la fig. 2, el conjunto A.

El conjunto A reúne a todos los pacientes heridos que habiendo recibido suero heterólogo no presentan síntomas de tétanos, aunque algunos pueden presentar reacciones anafilácticas. Observemos que en este conjunto están incluidos todos los pacientes que han recibido suero sin tener su herida contaminada por el bacilo tetánico.

Seguidamente consideremos los conjuntos B y C. Ambos reúnen las heridas contaminadas por el bacilo tetánico, pero los pacientes del con-

junto B han recibido suero antitetánico heterólogo y los del conjunto C no lo han recibido. La respuesta a la entrada del bacilo en ambos subsistemas —en lo que concierne a la aparición de tétanos—, cualitativamente, es la misma. En el conjunto B, como en el conjunto A, también aparece la respuesta anafiláctica, respuesta que no aparece en el conjunto C. Estos últimos extremos se encuentran más claramente representados en el modelo de la fig. 3.



Como no podemos distinguir las heridas contaminadas por el bacilo tetánico de las no contaminadas, y, en cambio, sí podemos distinguir los pacientes que han recibido suero de aquellos que no lo han recibido,

el modelo del comportamiento, realmente objetivable, del sistema está representado en la fig. 4.

En todos los modelos aparece reflejado el hecho —desgraciadamente bien conocido desde hace muchos años— de que el bacilo prospera tanto en las heridas de los pacientes que han recibido suero como en las de los que no lo han recibido; cabe preguntarse, pues, si conviene seguir utilizando y administrando sueros heterólogos, toda vez que los riesgos de enfermedad sérica son muy importantes.

En este momento llegamos a un punto crucial, y, dejando aparte la consideración del riesgo anafiláctico que su administración supone, a una pregunta clave: «¿*Debemos continuar administrando sueros heterólogos?*» Sin la ayuda de las matemáticas y de la estadística no podemos continuar. No hay duda de que si se tuviese conocimiento de la existencia o no de bacilo en las heridas, bastaría, para estudiar el problema, comparar los grupos de heridos tetánicos que hubieran o no recibido suero.

Pero, al no ser conocida la existencia de bacilo resulta necesario tener en cuenta la separación entre los heridos afectados por el tétanos y los heridos no afectados —independientemente de si tienen o no tienen bacilo, lo que es probablemente imposible de saber— considerando, solamente, si se les ha aplicado el suero o no.

De los modelos presentados, el estadístico preferirá, para poder utilizarlo en la planificación de las experiencias, aquel que muestra como primera clasificación los heridos que han recibido suero y los que no lo han recibido (fig. 2). Esta agrupación está perfecta y objetivamente definida, y será conveniente que a partir de ella empiece toda comparación o análisis estadístico.

Desde el punto de vista estadístico convendría que los experimentos se planteasen de forma que pudieran considerarse *separadamente* grupos análogos de personas, con heridas de tipo equivalente, una parte de las cuales habrían sido o serían tratadas con suero y la otra no. Dentro de cada uno de estos dos grupos tendríamos (fig. 4) los conjuntos *b* y *d* sin consecuencias tetanígenas y los conjuntos *a* y *c* de los heridos afectados por el tétanos. Sólo la comparación estadística de los cuatro grupos, utilizando la técnica de la contingencia y la prueba de la X^2 , puede permitir sacar conclusiones acerca de la eficacia real, profiláctica, de los sueros heterólogos.

En cambio, darán lugar a interpretaciones más o menos arbitrarias los planteamientos del problema que se refieran a un grupo sólo de personas; por ejemplo: la comparación de *a* con *b*, en el que se consideran exclusivamente heridos que han recibido suero sin relacionarlos con otros semejantes sin suero. Indudablemente, todavía sería menos convincente cualquier estadística que se limitase a dar un número de

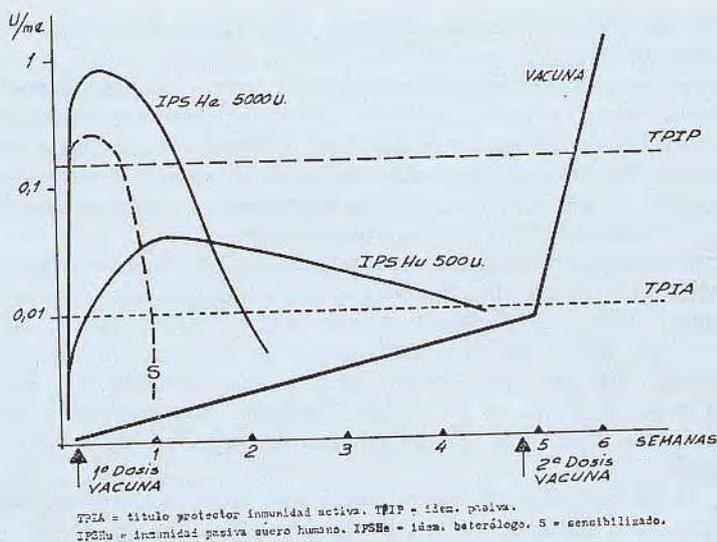


Fig.5

pacientes del conjunto *b* sin compararlo a ninguno de los conjuntos restantes.

Creemos que en este momento estamos en disposición de contestar con una negativa rotunda a la pregunta que nos hemos formulado más arriba, y ello por varias razones:

a) aparte de la muerte por shock anafiláctico la enfermedad del suero se presenta con relativa frecuencia después de la administración de sueros heterólogos. Además se calcula que el riesgo sérico es 250 veces mayor que el riesgo de contraer el tétanos;

b) el tétanos postsérico es una realidad frecuente;

c) una experiencia en el hombre encaminada a demostrar su eficacia —planeada con rigor estadístico— todavía no se ha realizado, y

d) las estadísticas conocidas no demuestran objetivamente la eficacia preventiva del suero.

Sería muy interesante estudiar cómo nació, se creó y se ha mantenido este mito del suero antitetánico.

Sueros homólogos. Han aparecido en el mercado hace relativamente poco tiempo y tienen sobre los sueros heterólogos dos grandes ventajas: no se destruyen con tanta rapidez y los riesgos anafilácticos son mucho menores, aunque no inexistentes. Sin embargo, a las dosis que se emplean es muy dudoso que confieran protección.

En la figura 5 hemos reproducido las gráficas que presentamos en la sesión del año pasado.

Las dos líneas horizontales de trazos indican los títulos protectores en sangre cuando la inmunidad se produce activamente, por vacunación, 0,01 U/ml, y cuando la inmunidad se logra pasivamente, por recepción de sueros antitéticos, 0,02 U/ml. En la gráfica queda reflejado que 500 U. de globulina gamma humana antitetánica no alcanzan el título protector.

El profesor D'ANTONA recomienda como mínimo la administración de 1.000 a 1.5000 U., cantidad mínima, hasta que la experiencia in extenso no demuestre lo contrario.

Insistiendo un poco sobre la cuestión del título protector se ha demostrado, y la mayoría de autores están de acuerdo, que el nivel de 0,01 de unidad antitética tetánica por ml de suero debe aceptarse como testigo de protección siempre que se trate de individuos vacunados, o sea: que han adquirido activamente dicho nivel de inmunidad. Cuando el individuo recibe la antitoxina, homóloga o heteróloga, o sea: inmunización pasiva, muchos autores creen que el nivel protector no ha de ser inferior a valores oscilantes entre 0,2 y 0,5 unidades/ml. Para D'ANTONA y otros autores es una lamentable confusión creer que la misma cantidad de unidades por milímetro tienen la misma significación cuando han nacido en el individuo que cuando se han recibido pasivamente.

El individuo vacunado, no sólo posee la antitoxina circulante sino que goza de la propiedad generadora de la misma frente al antígeno, toxina o esporo.

Al recibir pasivamente la antitoxina, el individuo inyectado podrá neutralizar una limitada y determinada cantidad, pero no más, de toxina y al no gozar de la propiedad inmunizante activa precisa una cantidad circulante de antitoxina mucho mayor.

La cuestión de la dosis preventiva de gamma globulina humana antitetánica no está resuelta. Los propios laboratorios preparadores recomiendan elevar la dosis en los casos de heridas y traumatismos en los cuales el riesgo de contaminación es grande.

Inmunización activo-pasiva. Se trata de la tan preconizada administración simultánea de suero (humano, de preferencia) y de vacuna; de antitoxina y anatoxina tetánicas; en una palabra: de antígeno y anticuerpo.

Los laboratorios preparadores de sueros homólogos, las muy difundidas y anunciadas gamma-globulinas humanas antitetánicas, son los grandes divulgadores y propagandistas de este método combinado, pero no los únicos.

Entre otros hemos tenido ocasión de encontrarlo recomendado por los autores G. BLANCHER y R. BASTIAN y cols. en dos libros de reciente publicación. El primero, pág. 59, recomienda la «suero-vacuna-

ción» para la profilaxis tetánica en caso de heridas sospechosas, según la siguiente pauta: 1 ml de anatoxina y 1.500 U. de suero de caballo administradas media hora después —«para evitar fenómenos de neutralización de la anatoxina por la antitoxina»— e inyectadas en otra parte del cuerpo con distinta jeringa y aguja. El segundo, pág. 94, recomienda asociar a la anatoxina 1.500 U. de suero de caballo ó 250 U. de gamma globulina homóloga antitetánica; en la pág. 96 ante una herida cuya vacunación es incierta recomienda administrar 1.500 de suero equino ó 250 U. de gamma globulina humana antitetánica.

En la magnífica revisión de conjunto debida a F. MORENO DE VEGA encontramos la referencia de un trabajo de KABAT en el que observa, a los dos días, un nivel más bajo de antitoxina circulante en el grupo inyectado con 10 Lf de foxoide alumínico y 400 U. de g.g.h.a. (30 minutos después) que en el grupo inyectado con antitoxina solamente. En la misma revisión leemos, a continuación: «... no es eficaz el suero-anatoxiterapia al uso en la terapia genuina, porque la cifra de antitoxina frena indebidamente el resorte inmunitario que pudiera poner en marcha la anatoxina; ... La anatoxina actúa cuando no es frenada por grandes dosis de antitoxina o por dosis moderadas recientemente administradas. COOKE y JONES (1943) y REGAMEY y AEGERTER (1951) aseveraron ya la ineficacia experimental de la suero-anatoxiterapia en el tétanos declarado. En la terapia, hasta pasados cinco días de administrar el suero no es lícito inyectar anatoxina, siendo preferible hacerlo después de la curación...», porque el tétanos no inmuniza, añadimos nosotros, y lo correcto es vacunar y revacunar.

La noción de que la presencia de anticuerpo es capaz de interferir la respuesta inmunológica al antígeno correspondiente se conoce de antiguo; se trata de un sólido y bien demostrado conocimiento de la Inmunología: «de la inyección simultánea de antígeno y anticuerpo puede resultar la supresión o la inhibición de la respuesta inmunológica». Se cree, incluso, que la presencia de anticuerpos podría ser un mecanismo normal de modulación en la producción de los mismos.

En 1909, THEOBALD SMITH, observó que la inyección de complejos toxina-antitoxina diftérica, preparados con exceso de anticuerpo, suprimían la producción de antitoxina. En 1921, BUXTON y GLENNY demostraron la inhibición de la respuesta inmunitaria a la toxina tetánica, en caballos, mediante la inyección simultánea de toxoide y anticuerpos específicos. Resultados parecidos han sido publicados por RAMON y ZOELLER en 1933, OTTO y RENNEMANN en 1939, los citados RECAMY y AEGERTER en 1951. UHR y BAUMANN, en 1961, observan que la inyección de antitoxina diftérica puede inhibir la inmunización producida por la toxina, incluso cuando se inyecta cinco días después que el antígeno. Por otra parte, en la práctica diaria, con el fin de evitar la

inmunización de las madres al factor Rh se utiliza la inyección masiva de anticuerpos anti-Rh a madres Rh negativas que han dado a luz un hijo Rh positivo, terapéutica preventiva que se ha demostrado altamente eficaz (ver bibliografía adjunta).

Está claro que si se pretende conseguir una inmunización activa gracias a la acción del toxoide resulta completamente contraindicada la inyección de anticuerpos, aunque éstos sean humanos. A la vista de estos datos tan conclusivos hallados en la literatura no deja de ser sorprendente que se siga recomendando la inyección simultánea de toxoide tetánico y gamma globulina antitetánica... aunque sea con jeringa y aguja diferentes, en nalgas diferentes y con un intervalo de treinta minutos.

Concluyendo con los sueros: los de caballos, bueyes, etc., deberían estar totalmente prohibidos; no se ha demostrado su utilidad y su inyección encierra graves peligros anafilácticos.

Dichos peligros casi no existen con los sueros antitetánicos humanos y tienen una duración más prolongada. Lógicamente estos sueros son los preparados de elección cuando interesa conseguir una inmunización pasiva.

Sin embargo, creemos que las cantidades usuales son insuficientes para proteger eficazmente durante el tiempo conveniente mientras que, por otra parte, son probablemente más que suficientes para inhibir la inmunización activa, a menudo más eficaz y siempre más duradera.

Las indicaciones de la g.g.a. humana deberían reservarse para individuos con déficits inmunológicos del tipo de la gamma-globulinemia o con dificultades en la producción de anticuerpos circulantes. También está indicada, a dosis de 8 a 10 mil o más U.I. cuando se presenta el primer síntoma de la enfermedad tetánica, y, finalmente —a la misma dosis—, en heridas donde se presume un elevado riesgo de contaminación tetanígena, heridas anfractuosas y sucias o que llevan ya, algunos días de evolución y se tema un tétanos.

VACUNA. — La vacunación y el tratamiento quirúrgico correcto de la herida, de la puerta de entrada del bacilo, constituyen los dos pilares básicos de la prevención del tétanos. El tétanos no inmuniza; se puede sufrir más de una vez en el curso de la vida y es muy frecuente en los adultos y en los viejos. Todo el mundo debería vacunarse y revacunarse a su debido tiempo. *El toxoide tetánico es una vacuna altamente eficaz, segura, duradera y libre de reacciones desagradables.*

Exceptuando los casos de las heridas graves citadas más arriba es recomendable la profilaxis por la inmunización con toxoide. Si se practicase sistemáticamente la inyección de toxoide (en lugar de las socorridas, míticas, inútiles y peligrosas 1.500 U. de suero de caballo, o las muy dudosas y muy caras 250 ó 500 U. de suero humano), la clase mé-

dica contribuirá a inmunizar preventivamente a la población, en espera de que las Autoridades Sanitarias del país se decidan a organizar una campaña de vacunación de la población total, sin distinción de profesión, edad o sexo.

Después de la primera inyección de toxoide, aunque el paciente no reciba en el momento óptimo una segunda inyección quedará de todos modos inmunizado, y en el futuro reaccionará siempre en forma de respuesta secundaria, más rápida y vigorosa, a una nueva inyección de toxoide. La inyección de toxoide puede producir niveles de anticuerpo detectables en pocos días; si el individuo ha tenido un contacto anterior con el antígeno la respuesta será de tipo secundario, contacto que puede estar representado por una vacunación anterior, aunque sea antigua e incompleta, o por una herida infectada por el bacilo y que no llegó a dar síntomas evidentes de intoxicación tetánica.

ASPECTOS MEDICO-PRÁCTICO-LEGALES. — La problemática de la profilaxis antitetánica es muy compleja y presenta frecuentemente situaciones conflictivas. Cuando llega el momento de la verdad, aquel en que el médico frente a un herido tiene que tomar una decisión, aparecen una serie de tópicos, prejuicios y actitudes estereotipadas, la rutina, el mito, la ignorancia y las ideas demasiado cristalizadas.

La situación más corriente contempla a un herido que pide, o pregunta si es conveniente, la inyección contra el tétanos; enfrente se encuentra un médico que siempre ha visto administrar suero antitetánico, que siempre ha oído y leído más cosas acerca de los sueros que de la vacuna antitetánica y al que siempre se le ha encarecido la conveniencia de salvar su responsabilidad médico-legal mediante una inyección de suero antitetánico. En una palabra: se le han ponderado mucho más las ventajas de la inmunización pasiva y se le ha hablado poco de la importancia de la activa.

El resultado es el siguiente: 1.º casi siempre acaba recetando un suero; actualmente el homólogo le da mayor seguridad y tranquilidad de conciencia; 2.º pocas veces prescribe la suero-vacunación, a pesar de los esfuerzos que para promocionar dicho método combinado se prodigan en la actualidad, y 3.º casi nunca se decide a iniciar, simplemente, la vacunación de un herido.

Dice MORENO DE LA VEGA que el tétanos, a pesar de la suero-profilaxis, acusa cifras de morbosidad equiparables, casi, a la época prebacteriológica y a la estadística de BRUCE de la guerra del 14 al 18. ACHARD, ALQUIER y BONHOMME, del hospital de Angers, concluyen que el tétanos, sobre todo en el adulto no desaparecerá si los médicos no se deciden de una vez a: 1.º vacunar a los no vacunados, 2.º mantener la inmunidad de los vacunados, y 3.º si no renuncian de una vez

a la deplorable costumbre de prescribir, en caso de herida, suero antitetánico no seguido de vacunación.

Nosotros añadiríamos un cuarto punto y suprimiríamos del tercero las palabras finales «no seguido de vacunación», con lo cual la cosa quedaría así: 1.º) vacunar a los no vacunados, 2.º) mantener la inmunidad de los vacunados, 3.º) abandonar la deplorable costumbre de prescribir suero antitetánico a la inmensa mayoría de los heridos, recuérdense las excepciones citadas, y 4.º) en el caso de la inmensa mayoría de las heridas iniciar la vacunación.

En la práctica médica corriente estos dos últimos puntos se reducen a substituir la inyección de suero por la inyección de vacuna. No creemos que puedan pedirse responsabilidades a un médico que ha omitido la administración de suero de caballo y en cambio ha iniciado la inmunización activa después del tratamiento correcto de la puerta de entrada, aunque aquel caso se complique con la aparición de un tétanos. En el estado actual del conocimiento médico y en el caso que estamos comentando no existen, en absoluto, razones inequívocas para condenar la actuación del médico; al fin y al cabo el médico ha hecho bien algo que podía hacer; en cambio si hubiera administrado el suero de caballo hubiera hecho algo que no debía. Dentro del espíritu que informa el Primer Mandamiento del Arte y de la Ciencia Médica: «*Primum non nocere*», preguntamos: «¿qué es menos perjudicial para un herido, recibir una dosis de vacuna o de suero?» Podríamos plantear la pregunta de varias formas, por ejemplo: «¿qué favorece más a un herido, una inyección de vacuna o una inyección insuficiente de suero homólogo?»; otra: «¿qué perjudica más a un herido, una inyección de vacuna o una inyección de suero de caballo?», etc...; luego es fácil sacar las consecuencias.

Resumiendo, después de todas estas consideraciones la actitud de la Clase Médica frente al tétanos creemos debe estar convencida de la necesidad de que todos los españoles estén vacunados y se revacunen a su debido tiempo; sobre este punto deben hacerse esfuerzos para mentalizar y sensibilizar a la Clase Médica, a las Autoridades Sanitarias del País y a su Población. Otro objetivo, importante, que debe lograr el médico es la desmitificación de los sueros heterólogos. Respecto a los homólogos encarecer la conveniencia de emplearlos en las indicaciones precisas y a las dosis eficaces, seleccionando los casos en que verdaderamente esté indicada una profilaxis pasiva; en los otros casos: iniciar la vacunación.

CONCLUSIONES. — a) sueros heterólogos: inútiles y peligrosos; a proscribir totalmente, radicalmente;

* Que corrigensensiblement e las que se proponían en la sesión de 5 de mayo de 1971.

- b) sueros homólogos: de efectos profilácticos muy dudosos a las dosis usuales; útiles en tratamiento del tétanos;
- c) vacuna: verdaderamente trascendente en la profilaxis tetánica, inocua, segura y eficaz; debería ser obligatoria;
- d) suero-vacunación: inmunológicamente es un error.

Comunicación presentada a la Asociación de Cirugía de Barcelona, el día 12 de abril de 1972.

BIBLIOGRAFIA

1. ACHAR y col.: *Concur Médicale*, 92, 50, 1970.
2. BASTIAN y col.: *Maladies Infectieuses et Parasitaires*. Flammarion Médecine, 1971.
3. BLANCHER: *Abregé de Médecine preventive et d'Hygiene*. Masson, 1972.
4. BUXTON y GLENNYH *Lancet*, 2, 1.109, 1921.
5. CLERKE: *J. Clim. Génét.*, 1, 183, 1970.
6. FREDA, GORMAN, POLLACK: *Science*, 151, 828, 1966.
7. KURLATT: *Inmunoprofilaxis*, 192, 1971.
8. MILLER: *Comunicación personal*. Barcelona, Jun., 1972.
9. MIRANDA y COMAMALA: *Barcelona Quirúrgica*, 15, 413, 1971.
10. MOLLISON, HUGH-JONES, LINDSAY: *Vox Sang*, 16, 421, 1969.
11. MORENO DE VEGA: *Rev. Clínica Esp.*, 107, IV, 1967.
12. MORENO DE VEGA: *Profilaxis activa antiinfecciosa*. Ed. Alhambra, 1968.
13. OTTO y HENNEMANN: *J. Patch. Bact.*, 49, 213, 1939.
14. POLLACK, GORMAN y cols.: *Transfusión (Philad.)*, 8, 134, 1968.
15. RAMON y ZOELLER: *C. R. Soc. Biol.*, 112, 347, 1933.
16. REGAMEY y AEGERTER: *Schweiz. A. Allg. Path. Bakt.*, 14, 554, 1951.
17. REY y cols.: *Symposium de Sao Paulo*, ago, 1970.
18. SMITH: *J. Exp. Med.*, 11, 241, 1909.
19. TETANOS: *Mesa Redonda, Strasbourg*, 1969. *J. Méd. Strasbourg*.
20. TRIADÚ: *Comunicación personal*, Lyon, Jun., 1971. *Información científica de los laboratorios: Berna, Hubber, Ibys y Llorente*.