

ESTADO ACTUAL DE LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL TETANOS, CON ESPECIAL REFERENCIA AL EMPLEO DE LA GAMMA GLOBULINA HUMANA ESPECIFICA

Prof. A. Dr. JOSÉ MILLA SANTOS

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda producida por el bacilo de Nicolaier, o *Clostridium tetani*, que penetrando en el organismo por las heridas, segrega una toxina soluble de fuerte acción sobre el sistema nervioso.

Si bien en ocasiones, que para Purcell Smith alcanzarían el 50 % de los casos, la puerta de entrada es inaparente y de importancia clínica insignificante, en su mayoría se trata de heridas abiertas con restos de substancias extrañas y tejidos desvitalizados en su interior, que facilitan, juntamente con la infección piógena asociada, el crecimiento del bacilo anaerobio.

En esencia, la enfermedad tetánica se caracteriza por la hipertonia permanente dolorosa del tejido muscular esquelético, que comenzando en las zonas vecinas a la puerta de entrada, se generaliza rápidamente, junto a crisis de hipertermia que contrastan con un sensorio despejado característico.

La muerte se produce a corto plazo, no por la acción directa de la toxina, puesto que las lesiones ocasionadas sobre el tejido nervioso son reversibles, sino como consecuencia de las numerosas y graves complicaciones del proceso, fundamentalmente las respiratorias (asfixia por espasmo glótico, neumonía), la parálisis cardíaca o la sepsis.

A pesar de los avances realizados en su profilaxis y tratamiento, el tétanos continúa siendo una enfermedad grave, de mediana morbilidad, con una tasa de mortalidad que oscila, según autores y centros¹, entre el 30 y el 50 %.

Descrita en la antigüedad no se tiene un conocimiento objetivo de esta infección hasta que en 1884, Carle y Rattone demuestran su naturaleza transmisible. Dos años más tarde, Nicolaier y poco después Rosenbach detectan en el pus de las heridas la presencia de un bacilo, que identifican como el

agente etiológico del proceso, siendo Kitasato, en 1889, el que logra aislar un cultivo puro del germen, quedando así definitivamente establecida su personalidad.

Al año siguiente, Knud Faber constata que el filtrado de un cultivo puro de bacilo tetánico da lugar a la enfermedad, llegándose así al conocimiento de la existencia de una toxina producida por el bacilo, responsable de la sintomatología.

Behring y Kitasato obtienen una antitoxina, y con ellos comienza una etapa que, continuando en 1923 con el descubrimiento realizado por Ramon, en el Instituto Pasteur de París, de una sustancia desprovista de capacidad patógena y con propiedad inmunizante, obtenida por tratamiento de la toxina diftérica mediante formol y calor, y que, aplicado por Descombey a la toxina tetánica, permite el empleo de esta anatoxina o toxoide en el tétanos, culmina en el momento actual, con el hallazgo por fraccionamiento plasmático humano de la Gamma Globulina, específica antitetánica.

A pesar de los evidentes progresos conseguidos por la Medicina, tanto en el terreno de la terapéutica con fármacos, como en el que se refiere a la asistencia, control y administración de medidas auxiliares a los enfermos, la enfermedad tetánica sigue siendo un proceso grave, susceptible de numerosas complicaciones difíciles de controlar, que, en gran número de

ocasiones, determinan la muerte del paciente.

Y es importante destacar este hecho, por cuanto las posibilidades actuales relativas a la profilaxis de la enfermedad harían posible reducir la morbilidad prácticamente a cero, si se utilizaran adecuadamente. Basta comparar la demostrativa diferencia de morbilidad y mortalidad registrada entre los combatientes de las dos guerras mundiales. Las estadísticas actuales muestran, de una manera clara e indiscutible, cuánto puede lograrse manejando con inteligencia y constancia la profilaxis, y cuánto, por desgracia, queda por hacer en este sentido. Por ello, es muy elevado el porcentaje de población no inmune a la toxina tetánica, y el médico tiene con cierta frecuencia obligación de inmunizar pasivamente ante la sospecha de contagio.

La medicina moderna, irrumpiendo día a día más en el hermoso y prometedor capítulo de la profilaxis antiinfecciosa, ha dado un gran paso en la afección que se comenta.

Considerando fundamental la prevención de esta enfermedad, le dedicaremos toda nuestra atención, deteniéndonos especialmente en los últimos avances llevados a cabo en este sentido.

La inmunización activa se consigue estimulando la producción de antitoxina tetánica en el organismo, por la administración de ana-

toxina o toxoide. Este se obtiene por la adición del formaldehído a la toxina tetánica o por su absorción con el hidróxido de aluminio. Sobre las ventajas e inconvenientes de uno y otro sistema, no parece haberse llegado a un criterio unitario. En Alemania y en España se suele emplear alum-toxoide a concentraciones elevadas; en Inglaterra se emplea más el toxoide líquido, en tanto que en EE.UU. y otros países se emplean ambos tipos.

Suri y Rubbo⁸, han detectado de una manera fehaciente, que el título final de antitoxina en suero, después de la 2.^a inyección de toxoide absorbido, es superior al inducido por la administración de toxoide líquido. En este sentido, Eckmann¹ ha demostrado que la dosis de refuerzo determina una respuesta más rápida y más prolongada en el sujeto inmunizado previamente con alum-toxoide, sea cual sea el tipo de anatoxina empleada, lo que confirman King³ y Ellis² posteriormente.

La pauta de administración de este tipo de inmunidad se lleva a cabo clásicamente de forma espaciada, según calendarios o esquemas de vacunación preestablecidos.

La inmunidad pasiva se consigue administrando antitoxina tetánica. Esta, hasta el momento actual en que se ha conseguido el aislamiento, por fraccionamiento a partir de plasma procedente de donantes hiperinmunizados, de

gammaglobulina humana específica, había de ser heteróloga (no humana), lo que conllevaba aspectos negativos, algunos tan serios, que condujeron a diversos autores a plantearse gravemente el dilema de la conveniencia o no de realizar esta forma de profilaxis.

La antitoxina contenida en el suero obtenido a partir de un caballo inmunizado adecuadamente, se reduce considerablemente en opinión de Rubinstein⁹, cuando se ha introducido en el hombre. De igual forma o una dosis de 3.000 U de antitoxina equina, proporciona niveles detectables por un espacio de tiempo que no alcanza las dos semanas, período que se reduce en los sujetos sensibles al suero caballar, según pudo demostrar Mahoney⁴ experimentando en individuos afectos de enfermedad sérica, tras las dosis profilácticas.

La acción de la antitoxina tetánica administrada pasivamente, se basa en su combinación con la toxina presente en la sangre circulante. Como quiera que la fijación de ésta en el tejido nervioso se produce con extraordinaria rapidez, la inmunización pasiva no será efectiva si no se realiza con prontitud tras la liberación de la toxina, que, por ser variable, no es sorprendente dé lugar a fallos en la profilaxis sérica (Bianchi, Sttaford¹²).

La seroterapia preventiva ofrece el riesgo derivado de la introducción en el organismo de sustancias

proteicas extrañas, riesgo que en ocasiones es difícil de prevenir, pues las pruebas de sensibilidad (conjuntival o intradérmica) pueden resultar falsamente positivas o negativas, y que desde manifestaciones de discreta reactividad al suero heterólogo (urticaria, prurito, fiebre) pueden llegar al shock anafiláctico, pasando por la «enfermedad sérica», que para algunos autores tendría una incidencia del 5 al 15 %. Trastornos neurológicos también han sido descritos (encefalitis, meningitis, mielitis), neumopatías, miocarditis, pericarditis, periarteritis nudosa, neuritis periférica (Miller y Stanton, Fischer, Bardenwerper).

Por todas estas razones, cobró extraordinario interés la necesidad de lograr una antitoxina tetánica de origen humano, particularmente útil para aquellas personas sensibles a las proteínas heterólogas, o con la posibilidad de sensibilizarse. La O.M.S., según manifestaciones de un Comité de Expertos publicadas en la Ser. Inf. Téc. 1966, 327, Capítulo 6.2, se expresa en estos términos:

Tétanos

«Convendría y sería necesario reemplazar por antitoxina tetánica humana la antitoxina heteróloga actualmente utilizada en la profilaxis y la terapéutica del tétanos; por desgracia, el problema no parece fácil de resolver, en parte por

las grandes cantidades que se precisan en todo el mundo, y en parte porque habría que preparar el producto con plasma de donantes inmunizados al efecto.»

En la actualidad, algunos Centros de Investigación Hematológica han proporcionado cantidades adecuadas a las necesidades de determinados países.

En otro apartado el informe de la O.M.S. concreta:

«El título de anticuerpos necesarios para obtener un efecto protector pasivo, varía según los autores entre 0,01 y 0,2 U por ml., si bien la mayor parte consideran adecuada una concentración de 0,01-0,05 U/ml. En el hombre estas concentraciones se pueden mantener durante las tres o cuatro semanas siguientes a la inyección de 500 U de antitoxina homóloga y probablemente se encuentra dentro de estos límites la dosis profiláctica requerida en todas las edades. Hoy suele simultanearse la inmunización activa y la pasiva, cuando se administra antitoxina a sujetos no inmunizados, y es probable que las pequeñas dosis de antitoxina humana interfieran menos el desarrollo de una inmunidad activa, que la antitoxina heteróloga.»

Las gammaglobulinas humanas constituyen el soporte biológico de los anticuerpos orgánicos. Desde el punto de vista profiláctico y terapéutico, pueden distinguirse unas gammaglobulinas polivalentes, con diferente riqueza en anticuerpos,

circunstancia ésta que se halla en relación con el plasma normal de donde se obtienen; otras específicas obtenidas a partir de plasma de sujetos sometidos previamente a hiperinmunización por vacunaciones repetidas, hasta obtener las altas tasas de anticuerpos que se precisan.

El proceso de extracción empleado, desarrollado por Cohn y consistente en la precipitación selectiva de las proteínas a baja temperatura mediante etanol al 25 %, y modificado posteriormente por algunos autores, da lugar a la obtención de aproximadamente el 100 % de las gammaglobulinas totales de la muestra.

Es evidente que posee ventajas no sólo sobre los sueros heterólogos, sino también sobre los sueros de convalecientes, por cuanto una dosis eficaz ocupa un volumen muy reducido, no existe riesgo de producirse reacciones, y evita la posibilidad de transmitir alguna otra enfermedad (hepatitis sérica), como ha podido demostrarse utilizando gammaglobulinas obtenidas por el método de Cohn, a partir de sueros susceptibles de transmitir la hepatitis, los cuales no reportaron riesgo alguno.

A partir del año 1964, ha comenzado a desarrollarse la obtención de una gammaglobulina antitetánica hiperinmune de origen humano y progresivamente la literatura médica mundial va registrando trabajos relativos a su empleo en la

profilaxis de la enfermedad tetánica. Así Skuder¹⁰ manifiesta que no existirá indicación para la antitoxina equina o bovina, más que en aquellos casos en que no fuera posible disponer de gammaglobulina antitetánica humana.

Rubbo y Suri constatan que la mitad aproximadamente de una dosis usual de 500 U de antitoxina humana, proporciona un nivel medio de 0,01 U/ml. de anticuerpos a los dos días, en tanto que una dosis de 350 U consigue elevar este nivel a 0,05 U/ml.

Estudiada comparativamente la vida media de la antitoxina equina y de la gammaglobulina humana en sangre circulante, Smolens¹¹ y Rubinstein⁹ comprueban que, a dosis equivalentes, la gammaglobulina humana proporciona un nivel «protectivo» de antitoxina superior a 0,01 U/ml., por espacio de unos 30 días, siendo inferior a 10 días el de la antitoxina heteróloga.

Rubbo y Suri⁸ mencionan tres ventajas fundamentales atribuidas a la gammaglobulina antitetánica humana.

- 1.º La total ausencia de manifestaciones alérgicas.
- 2.º La constancia de la concentración de antitoxina en sangre circulante.
- 3.º La obtención de niveles protectivos a dosis menores.

La vida media de la antitoxina humana en la circulación de los re-

ceptores es de unas 3,5 a 4,5 semanas. En el excelente trabajo de Martin y cols., la antitoxina tetánica humana, determinada inmunológicamente en 4 pacientes hipogammaglobulinémicos es de $33,7 \pm 8$, 9 días. Smolens y cols.¹¹ le dan un valor de 4 semanas determinado también inmunológicamente. Estos resultados están completamente de acuerdo con los valores que H. M. Rubinstein⁹ presenta en su trabajo y que se asemejan a los suministrados por Volwiler y cols. y por Armstrong, que dan valores promedios de 25 a 35 días.

Los niveles séricos promedios por cada dosis y grupo han sido determinados claramente por Rubinstein en su trabajo anteriormente citado, en el que puede observarse que, después de la inyección intramuscular de antitoxina equina se encontró el nivel máximo a los dos días, en todas las dosificaciones. A cualquier dosis se veía una caída rápida y progresiva de los niveles séricos. Con dosis de 24 U/kg. e inferiores, los niveles promedio eran muy bajos a los 11 días, oscilando entre 0,01 y 0,027 /ml. Después de dar 72 U/kg., el nivel promedio a los 11 días fue de 0,12 U/ml.

Experimentalmente Gold y Bachers administrando aproximadamente 29 U/ml. de antitoxina heteróloga a 4 adultos no inmunizados, en 2 los niveles séricos eran inferiores a 0,004 U/ml. a los 10 días, en uno a los 14 días y en otro

entre el 14.º y el 29.º días. Barr y Sachs dieron 625 U/ml. de antitoxina equina a 26 adultos no inmunes, de peso no precisado; a los 11 días el nivel promedio era de 0,016 U/ml. También dieron 1.500 U a dos adultos cuyos niveles séricos antes de la inyección eran inferiores a 0,01 U/ml., midiendo después los valores a los 7 y 28 días; a los 28 días los niveles eran inferiores a 0,01 U/ml. Los datos de Gold y Bachers y de Barr y Sachs en adultos, son similares a los presentados por Rubinstein⁹ y en niños, teniendo en cuenta que el peso promedio era de unos 20 kgs. los resultados están a igual altura que los valores que se obtienen a la dosis de 72 U/kg.

Por lo que hace referencia a estos niveles máximos, puede verse, sea cual sea la dosis administrada, que la antitoxina humana da títulos séricos más elevados que la antitoxina equina. 6 U/kg. de antitoxina humana dan un nivel máximo superior al de 12-14 U/kg. de antitoxina equina.

Rubinstein concluye, en su artículo, diciendo que, solamente el 30 % de la antitoxina equina administrada permanece circulante en el plasma del receptor, por el contrario en la antitoxina humana este valor sobrepasa el 75 %, dato similar al dado por Eisenmenger, que es del 57 %, acerca del cual pueden darse tres explicaciones probables:

1.^a El espacio de distribución para la antitoxina equina difiere del de la antitoxina humana.

2.^a El unitaje de los pools de antitoxina equina fue subestimado. Esto no parece adecuado en vista de las múltiples determinaciones en cada pool y los resultados similares en ambos. Sería muy improbable producir errores de tal magnitud.

3.^a Se cataboliza una cantidad apreciable de antitoxina equina en los dos primeros días. En vista de la rápida desaparición a estos niveles de dosificación, ésta parece ser la explicación más normal y lógica. Posiblemente, esta inmediata destrucción no es debida a anticuerpos preformados en la mayoría de individuos, sino que representa el normal catabolismo acelerado de una proteína heteróloga.

La dosis protectora, en el hombre, de antitoxina humana es para Suri y Rubbo ³ de 500 U o menos, y parece estar en la línea de las estimaciones hechas por Sulath ²⁴, así como con el más reciente trabajo de McComb y Dwyer ⁶. Rubinstein, utilizando tres niveles distintos, obtuvo con la dosis más baja (6 U/kg. peso) resultados buenos en dos adultos. Parece francamente claro que, al revés de lo que ocurre en el hombre con la antitoxina heteróloga, existe una gran uniformidad de resultados entre los distintos autores. Se ha demostrado que no puede predecirse cuál será la vida media del suero equi-

no en la persona que lo reciba, cosa que sí puede hacerse con la gammaglobulina humana que tiene una duración mayor y más uniforme.

El Comité sobre Traumas en un artículo publicado en el Bulletin American College of Surgeons, 49: 101, 1964, titulado *Passive immunizations with human tetanus antitoxin*», determina se debe llevar a cabo esta profilaxis homóloga de forma rutinaria.

Además de las ventajas que el empleo de gammaglobulina homóloga reporta en la profilaxis del tétanos, puede, si así se desea, simultanearse su uso con la anatoxina, como acreditan detallados trabajos de Rubbo ³, McComb y Dwyer ⁶, Levine y cols ¹⁹.

En los casos en los que la herida es grave y el riesgo de una infección grande, se recomienda aumentar la dosis indicada, junto a la profilaxis antibiótica y tratamiento de la herida. La dosis de gammaglobulina puede repetirse si es preciso dos semanas después.

Asimismo, concluye el citado Comité. la dosificación terapéutica varía, y no puede efectuarse una recomendación específica de forma general, si bien varios estudios sugieren el valor de su aplicación en el tétanos activo.

Nation y col. ¹⁸ en su artículo «Tetanus: the use of human hyperimmune Globulin in treatment», publicado en *California Medicine*, 98. 305-307, junio 1964, comunica sus resultados al tratar a 20 pa-

cientes tetánicos con excelentes resultados con dosis relativamente baja de gammaglobulina humana hiperinmune. Los enfermos, ingresados en el Servicio de Enfermedades Contagiosas, con un cuadro bien definido de tétanos, no habían recibido anteriormente toxoïni de antitoxina heteróloga. Se les administró una dosis única de 3 a 6 mil U. de gammaglobulina específica y además se tuvieron en cuenta el resto de indicaciones terapéuticas y asistenciales de la enfermedad. Ninguno de estos pacientes falleció por tétanos, seis de ellos de edad superior a los 45 años murieron por las siguientes causas: 2 debido a arteriosclerosis coronaria avanzada con infarto de miocardio reciente y comprobado. En otros dos casos el infarto de miocardio agudo fue la causa clínica del fallecimiento; otro de los pacientes sufrió una neumonía así como una oclusión arterial cerebral, y el último falleció bruscamente tras una aspiración de sangre procedente de una herida que sufrió en la boca. La aspiración fue confirmada por la autopsia.

Los autores consideran, pues, que la tasa de mortalidad en esta serie (30 %) aun por causas fortuitas, se compara muy favorablemente con sus experiencias previas, empleando antitoxina equina a dosis altas y los resultados que han obtenido son muy superiores a los logrados en toda la nación desde 1951 a 1954 que daban un 60 % de mortalidad.

No se observó en ningún paciente reacción de hipersensibilidad a la gammaglobulina ni inmediatamente después de administrada ni durante su estancia en el hospital. Debe no obstante, como es sabido, tenerse la precaución de no administrarla intravenosamente, ya que por su poder anticomplementario podría ser causa de descensos tensionales.

En cualquier caso, conviene doblar la dosis cuando existe gran riesgo de contaminación, cuando se comenzó la inmunización tarde, o cuando el sujeto pesa más de 70-80 kg.

Es por tanto interesantísimo el tratamiento de la enfermedad tetánica establecida por medio de la administración de gammaglobulina antitetánica, junto a las medidas clásicas de tratamiento. Los datos que se poseen hasta este momento permiten abrigar grandes esperanzas de cara al futuro.

Desbridamiento

Junto a las dos formas de inmunización comentadas anteriormente, un elemento fundamental de la profilaxis del tétanos es la escisión o limpieza perfecta del foco. Puede decirse que, sin ella, cualquier otra medida puede quedar condenada al fracaso.

Antibióticos

Pese a la sensibilidad del bacilo tetánico a la penicilina y las tetraciclinas, el empleo de estos antibió-

ticos por vía general es muy poco eficaz, por cuanto precisamente el bacilo crece en un medio anaerobio, de forma que si la herida es de tal categoría que ofrece unas buenas posibilidades de desarrollo, está mal irrigada, con lo que poca cantidad de antibiótico podrá llegar vehiculizada por la sangre circulante.

El tratamiento local mediante irrigaciones de soluciones de antibióticos, acompañando al desbridamiento, podrá tener mejor eficacia.

RESUMEN

1.º La profilaxis antitetánica supone, a juicio de todos los autores y escuelas, la clave primordial para su erradicación.

2.º La inmunización activa con toxoide flúido o absorbido, convenientemente dosificado, es de gran interés.

3.º La inmunización pasiva con gammaglobulina humana hiperinmune, resuelve los problemas que hasta el presente llevaba consigo el empleo de la antitoxina heteróloga, demostrando mayor efectividad y especialmente por la importancia de la total ausencia de efectos secundarios.

4.º Junto a las medidas obligadas de tratamiento quirúrgico de la puerta de entrada, antibióticos, sedación, etc., la gammaglobulina específica supone un importante avance y abre nuevas e importantes perspectivas en el tratamiento de tan grave infección.

BIBLIOGRAFIA

1. ECKMAN, L.: Tetanus Prophylaxis and Therapy. New York, Grune and Stratton, Inc., 1963.
2. ELLIS, M.: Human Antitetanus Serum in the Treatment of Tetanus. Brit. Med. J-1 1963, pág. 1123-1126.
3. KING, R. D.: Delayed Anamnestic Response to Tetanus Toxoid. Surg. Gynec. Obstet. 1963, 116:745.
4. MAHONEY, L. J., y MOLONEY, P. J.: On the Prophylaxis of Tetanus. Canad. J. Surg. 1:127, 1958.
5. MCCARROL, J.; ABRAHAMS, I.; y SKUDDER, P.: Antibody Response to Tetanus Toxoid 15 Years After Initial Immunization. Amer. J. Public Health, 52:1669, 1962.
6. MCCOMB, J. A., y DWYER, R. C.: Passive-active immunization with tetanus immune globulin (human). New England J. Med. 268, 1963 (857).
7. PURCELL SMITH: Considerations in the prevention of tetanus. Southern Medical Journal. 1966. N.º 2, Vol. 59, pág. 243.
8. RUBBO, S. D., y SURI, J. C.: Passive Immunization Against Tetanus with Human Immune Globulin. Brit. Med. J. 2:79, 1962.
9. RUBINSTEIN, H. M.: Studies on Human Antitoxin. Amer. J. Hyg. 76:276, 1962.
10. SKUDDER, P. A., y cols.: Current Status of Tetanus Control. JAMA, Vol. 188, N.º 7, 1964, pág. 625-627.
11. SMOLENS, J.; VOGT, A. B.; CRAWFORD, M. N., y STOKES, J.: The Persistence in the Human Circulation of Horse and Human Tetanus Antitoxin. J. Pediat, 59:899, 1961.
12. STAFFORD, E.: Tetanus Active and Passive Immunization. JAMA 173:539, 1960
13. SMITH, J. W. C.: Simultaneous Active tetanus. Brit. Med. J. 1963. 2. págs. 237- and Passive Immunization Against Tetanus. 238.
14. PEREY, B. J. F.: Progress in tetanus prophylaxis: the advent of human antitoxin. Canad. Med. Assoc. J. 1966, 94, págs. 437-441.

15. The Prevention of Tetanus. *Lancet*. 1966, 2, pág. 488.
16. SHIRKEY, H. C.: Tetanus immune globulin (human) in prophylaxis agains tetanus. *Journal of Pediatrics*. 1965, 67, págs. 643-645.
17. MOLLARET, P. y cols.: Le traitement du tétanos. *La Presse Médicale*. 1965, 73, págs. 2247-2250.
18. NATION, N. S.; PIERCE, N. F.; ADLER, S. J.; CHINNOCK, R. F. y WEHRLE, P. F.: Tetanus the use of human hyperimmune globulin in treatment. *California Med*. 1963, 98, pág. 305.
19. LEVINE, L.; McCOMB, J. A.; DWYER, R. C.; LATHAM, W. C.: Active-passive tetanus immunization. Choice of toxoid. Dose of tetanus immunoglobulin and timing of injection. *New England J. Med*. 1966, 274, pág. 186.
20. Le cose fatte a mezzo (a proposito di vaccinazione antitetanica). *Ospedali d'Italia Chirurgia*. Vol. XIV, 1966, N.º 4, pág. 475-480.
21. AUERSWALD, W. y cols.: Acerca del empleo de la antitoxina homóloga del tétanos en el tratamiento del tétanos grave. *Med. Klin*. N.º 62, Año VI, 1966, pág. 98.
22. CORNIL, A. y cols.: El tétanos, su patogenia y profilaxis. *Medicamenta*. Año XXIV, 1966, N.º 429.
23. ANDERSON, T.: Advances in the treatment of acute infectious diseases *The Practitioner*. 1964. Vol. 193, pág. 428-487.
24. BYTCHENKO: Distribución geográfica del tétanos en el mundo. *Medicamenta*. Año XXIV, 1966. N.º 432, pág. 241.
25. PINHEIRO, D.: El tétanos del recién nacido. *Resúmenes*, Vol. 2, 11 y 12. Agosto 1966.
26. MOLLARET, P. y cols.: Tratamiento del tétanos en el Hospital Claude-Bernard. *América Clínica*. Vol. XLVI, N.º 1, pág. 31-34.
27. GUTIÉRREZ BERNETO y cols.: Tétanos neonatorum (Un caso curado). *Acta Pediátrica Española*. N.º 268, 1965, págs. 345-354.
28. HANDBOOK, C. P.: Tetanus Prophylaxis in Contaminated Wounds. *Clinical Pediatrics*. 1967. Vol. 6, N.º 3, pág. 32 B y C.
29. TORRES GOST, J. y FIGUEROA EGEA: Mortalidad por tétanos. *Gaceta Médica Española*, 1965, N.º 3, pág. 89.
30. RAPIN, M. y NOUAILHAT, F.: A vacinação antitetânica. *Jornal do Médico*, N.º 1276, Año XXVII, Vol. LXIII, 1967, pág. 628.
31. MERIEUX y cols.: Préparation d'une gamma-globuline spécifique du tétanos. VI Congrès National de Transfusion Sanguine. Tours. 1966.
32. KITTLER y cols.: Reactions to tetanus toxoid. *Southern Medical Journal*. Vol. 59, 1966, pág. 149.
33. WAITE y cols.: Tetanus Prevention in a Government Hospital. *Southern Medical Journal*. Vol. 58, N.º 7, pág. 878-880.
34. WARTER y cols.: Tétanos recidivant. *La Presse Médicale*, 1967, Tome 75, N.º 24, pág. 1223.
35. PHILLIPS: Chlordiazepoxide in the Treatment of Tetanus. *The Lancet*, 7395. Vol. 1, 1965, pág. 1097-1098.
36. KITTLER y cols.: Reactions to Tetanus Toxoid. *Southern Medical Journal*, 1966 Vol. 59, pág. 149-154.
37. JANEWAY: Therapeutic and Prophylactic uses of Gamma Globulin. *Vox Sanguinis*, Vol. 7, N.º 1, 1962, págs. 117-125.
38. KRUGMAN, S. y cols.: Infectious Hepatitis. *JAMA*. Vol. 174, 7:823, 1960.
39. CHASSAGNE, P. y LAURENT, M.: Indications thérapeutiques actuelles des Gamma Globulines. *La Revue du Praticien*. Tomo XIV, N.º 33, 1964, págs. 4163-4174.
40. SOULIER, BADILLET y HERZOG: Résultats thérapeutiques obtenus avec les gamma globulines humaines d'origine plasmatique. Indications principales dans les maladies infectieuses. *La Presse Médicale*, 66:1881, 1958.
41. KRAUT, J. J.: Passive immunization with human serum tetanus antitoxin *Annals of Allergy*. Vol. 20, 3:198, 1962.
42. HEREMANS, J.: Les systèmes Gamma dans le syndrome de carence en anticorps. *Les Globulines sériques du système gamma*. 1961.
43. K. MATEEV: Le tétanos et sa prophylaxis. *Sovietskaya Meditzina*, Moscú. Número 4 (abril 1965), págs. 140-144.
44. J. LLORENS; A. FITO y J. ARBAT: Tratamiento del tétanos neonatorum. *Bol. Soc. Val. Ped*. 1963, V. 20. 411-414.
45. M. GOULON y cols.: Le tétanos en milieu rural. *La Revue du Praticien*, Tomo XV, n.º 29, 11-65, págs. 3783-3790.

46. CLARK W. HEATH, Jr.; JACK ZUISMAN e IDAL SHERMAN: Progress in Overcoming infectious Diseases. Tetanus in the United States, 1959-1960. *Am. J. Public Health.* 54:769, Mayo 1964, *Clinical Pediatrics*, Vol. 4, N.º 1, pág. 54.
47. WILSON y MILES: Tetanus, Principles of Bacteriology and Immunity, 5th edition Vol. 2, págs. 2095-2123.
48. Prevención del tétanos. *The Lancet*, 2, 489, 1966.
49. GREENBERG, L.: Tetanus Prophylaxis in Canada. *Medical Services Journal Canada*, Vol. XXII, N.º 4, págs. 251-261, Abril 1966.
50. FOX, NATHAN: Immunization against tetanus. The use of human tetanus immune globulin. *Royal Victoria Hospital. Montreal. Canadá*, Mayo 12, 1966.
51. SCHEIBEL, INGE: The uses and results of active tetanus immunization. *Bull. Org. Mond. Santé.* 1955, 13, 381-394.
52. MAHONEY, LEO J.; APRILE, MARIE A., y MOLONEY, PETER, J.: Combined active-passive immunization against Tetanus in Man. *Canad. Med. Ass. J.* Mayo 27, 1967. Vol. 96.
53. COMMITTEE ON TRAUMA OF AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS: Policy on (passive) tetanus immunization. *Bull. Am. Coll. of Surgeons*, 49, 101, 1964.
54. ALTEMEIER, W. A. y HUMMEL, R. P.: Treatment of Tetanus. *Surgery St. Louis*, Vol. 60, N.º 2, págs. 495-505, Agosto 1966.
55. WARD, WALTER, E.: Questions and answers. Tetanus Immune Globulin. *JAMA*. Diciembre 7, 1963, pág. 966.
56. MCCOMB, JAME: A.: The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin. *New England Journal of Medicine*, 270: 175-178 (Enero 23), 1964.
57. FURSTE, WESLEY y BOWERS, JAMES: Tetanus Prophylaxis. *Medical Times*, Abril 1964.
58. STAFFORD, EDWARDS, S., TURNER, THOMAS, B. y GOLDMAN, LEON: On the permanence of antitetanus immunization. *Annals of Surgery*, Octubre 1964 Val. 140, N.º 4.
59. L. LEVINE; L. WYMAN y J. A. MCCOMB: Tetanus immune globulin from selected human plasmas. Six years of experience with a screening method. *JAMA*, Abril 24, 1967. Vol. 200, N.º 4, 341-344.
60. J. J. KRAUT: Passive Immunization with Human Tetanus Antitoxin. *Ann. Allergy* Vol. 20:198 (Marzo) 1962.