

ORIGINALES

GAMMA GLOBULINAS Y ANTICUERPOS. APLICACIONES TERAPEUTICAS *

Prof. M. P. CAZAL

*Catedrático de la Facultad de Medicina y Director
del Centro de Transfusión Sanguínea de Montpellier*

MEDIANTE métodos físico-químicos, han podido ser individualizadas, tanto en el plasma humano como en el de los animales, ciertas proteínas específicas, entre las que destacan las gamma globulinas, que son el soporte de los anticuerpos, conocidos desde hace mucho tiempo por los inmunólogos. En el curso de los últimos 20 años, se ha logrado precisar más exactamente la naturaleza de los anticuerpos en su origen, llegando a una concepción lógica de los fenómenos inmunitarios y, lo que es más importante, prepararlos en estado concentrado (gamma globulinas plasmáticas) de forma tal que puedan ser utilizados en terapéutica.

LAS GAMMA GLOBULINAS Y SU ORIGEN

Es actualmente clásica la división de las proteínas plasmáticas en tres grupos: Albúmina, de peso molecular poco elevado (70.000) y muy homogénea, fibrinógeno de

peso molecular muy alto (500.000) y caracterizado por su transformación en fibrina y globulinas, muy heterogéneas y de peso molecular intermedio (160.000). Mediante la electroforesis ha sido posible separar las globulinas en cuatro grupos, atendiendo a su velocidad de migración: alfa-1, alfa-2, beta y gamma, mientras que, con otras técnicas más complejas, como la inmunolectroforesis, se han logrado subdividir todavía estos cuatro grupos principales.

Las gamma globulinas, que nos interesan aquí, migran con más lentitud, y en el examen inmunolectroforético aparecen bajo la forma de una curva muy alargada con uno o dos vértices (gamma-1 o rápida, gamma-2 o lenta), pero a la inversa de las restantes globulinas, dicha curva no se descompone en otras secundarias, pudiendo deducirse que las gamma globulinas están constituidas por un gran número de moléculas diferentes con propiedades físico-químicas vecinas.

La arquitectura molecular de las globulinas en general y de las gamma globulinas en particular, se concibe actualmente como formando una larga cadena axial con ligazones peptídicas, a manera de una espina dorsal de la molécula, sobre la cual se fijan las cadenas laterales más cortas. La cadena axial no es rectilínea, sino que está orientada en las tres dimensiones, estableciéndose las ligazones entre ciertas cadenas laterales.

El fraccionamiento de las globulinas por diversos procedimientos físico-químicos, demuestra que la inmensa mayoría de los anticuerpos definidos por los inmunólogos están localizados en las gamma globulinas y en las beta-2 globulinas que le son próximas. Comparando los diagramas electroforéticos e inmunolectroforéticos de sujetos ricos en anticuerpos y pobres en los mismos, no se han podido observar diferencias notables, lo que significa que los anticuerpos no son moléculas particulares que se agregan y mezclan a las gamma globulinas, sino que provienen de la modificación de las gamma globulinas preexistentes.

En la actualidad es un hecho indiscutible que las globulinas se forman en células particulares, los plasmocitos, conocidos desde hace mucho tiempo por los histólogos y los hematólogos gracias a su basofilia citoplasmática particularmente intensa, y que es consecuencia de un alto contenido en ácidos ribonucleicos, siguiendo las leyes

de todas las células que segregan las proteínas.

La elaboración de las globulinas sigue el esquema general de la síntesis de las moléculas proteicas (Haurowitz): en las células existen los «modelos moleculares» idénticos a las moléculas de globulinas pero con las cadenas laterales bloqueadas por un soporte ribonucleico. Las moléculas de aminoácidos se ponen en contacto con las moléculas correspondientes del modelo, elaborándose de esta manera una estructura idéntica, pues el doble así constituido se separa por ruptura de las relaciones ribonucleicas y sale de la célula, Es en este momento precisamente cuando la molécula formada sufre su plegado definitivo. La situación probable de los «modelos globulínicos» sería el ergatoplasma, conjunto de canalículos aplanados revelados por el microscopio electrónico en el citoplasma de los plasmocitos.

LA FUNCION ANTICUERPO DE LAS GAMMA GLOBULINAS Y LA INMUNIZACION

Las globulinas se caracterizan por el número y la variedad de los agrupamientos simples dispuestos sobre las cadenas laterales, dotados de una gran reactividad físico-química y que tienden a «engancharse» (por una ligazón de naturaleza todavía imprecisa) sobre los agrupamientos adecuados de otras moléculas. Algunas (los gru-

pos alfa y beta), juegan también un papel de «transporte» (Grabar) y se combinan con los lípidos, con los glúcidos y los metales. Otras, en particular las gamma globulinas, no se combinan con los productos metabólicos pero tienen una reactividad tal que pueden fijarse sobre las macromoléculas no pertenecientes al mismo organismo, por un fenómeno puramente ocasional, resultante del azar que hace coincidir las reactividades de estas globulinas y de las moléculas extrañas. Estas dos sustancias no se encuentran nunca presentes en las condiciones naturales, y es la experiencia la que descubre su reactividad recíproca que en definitiva caracteriza sus propiedades anticuerpos, puesto que se comportan como los mismos *anticuerpos, naturales, espontáneos*, siendo su especificidad resultado del azar. Es probable que todos los tipos de gamma globulinas posean estas propiedades; bastaría encontrar las moléculas reaccionantes.

En ciertas circunstancias patológicas, el metabolismo de las células que elaboran las globulinas está perturbado; es el caso de ciertas infecciones víricas y de algunos procesos cancerosos que afectan a los plasmocitos o a las células retículo-histiocitarias de donde ellas derivan. La perturbación metabólica conduce a la formación de globulinas patológicas, anormales, sea por su cantidad o por sus caracteres físico-químicos (caso del mieloma), sea por su reactividad

modificada. Las gamma globulinas con la reactividad así modificada por las condiciones patológicas, constituyen los anticuerpos patológicos. Los más característicos y los más curiosos son los que reaccionan sobre ciertas moléculas del mismo organismo y que son la base de una auto-agresión.

Pero las gamma globulinas naturales pueden sufrir otras modificaciones, particularmente importantes; la adaptación reaccional por inmunización. Ciertas sustancias extrañas al organismo (antígenos) penetran en las células que elaboran las gamma globulinas y modifican estas últimas. Esta modificación se presenta como una adaptación: la sustancia extraña modifica la estructura de las moléculas globulínicas por medio de sus propios grupos reactivos, si bien estos grupos reactivos de las globulinas elaboradas serán en parte complementarios de los de la sustancia extraña (Pauling). La globulina así modificada reaccionará electivamente sobre otra molécula de la misma sustancia, convirtiéndose en un anticuerpo inmune específico.

El mecanismo exacto de esta adaptación reaccional no está todavía bien conocido. Dos interpretaciones pueden darse. O bien la molécula antigénica se incorpora en el substrato ribonucleico y modifica definitivamente el «modelo globulínico» que fabrica entonces indefinidamente los anticuerpos inmunes específicos, o bien la mole-

La molécula antigénica se sitúa en la vecindad del modelo que permanece inalterado y modifica la molécula globulínica en el momento de su liberación actuando sobre su modo de plegado. Se concibe que este segundo proceso no asegure una gran persistencia en la formación de los anticuerpos inmunes. En los dos casos, la molécula antigénica es probablemente modificada; se admite que ella es incorporada por fagocitosis en el citoplasma de los histiocitos, que se transforman entonces en plasmocitos, que elaboran los anticuerpos (noción de antígeno organizador de Ehrlich).

En resumen, las propiedades anticuerpo de las gamma globulinas se presentan esquemáticamente de la forma siguiente:

1.º En un organismo normal que no hubiera estado jamás en contacto con las substancias extrañas (caso teórico realizado aproximadamente en un recién nacido), existen solamente las propiedades anticuerpos naturales espontáneas. La reactividad de las gamma globulinas está determinada genéticamente y la especificidad de la reacción es puramente fortuita.

2.º En un organismo normal, que ha estado en contacto con las moléculas extrañas (antígenos), se encuentran a la vez las propiedades anticuerpo espontáneas y las propiedades anticuerpo inmunes; la especificidad de estas últimas está determinada por la naturale-

za de los antígenos que han penetrado en el organismo. Cuando los antígenos están muy generalizados, los anticuerpos inmunes correspondientes son muy comunes, y son llamados entonces «regulares» (caso de las aglutininas anti-A y anti-B, por ejemplo).

3.º En ciertas condiciones patológicas (afecciones víricas, cánceres), aparecen al lado de los anticuerpos espontáneos y de los anticuerpos inmunes los anticuerpos patológicos con especificidad frecuentemente paradójica (auto-anticuerpos).

Precisemos, antes de terminar con la naturaleza de los anticuerpos que, si las gamma globulinas plasmáticas contienen la mayor parte de los anticuerpos antiinfecciosos, existen además otros anticuerpos, tanto en el plasma (globulinas Beta-2 A y posiblemente también las Beta-2 M) como en los tejidos (anticuerpos denominados se-siles).

EL ESPECTRO ANTICUERPO DE LAS GAMMA GLOBULINAS NORMALES Y SU EVOLUCION CON LA EDAD

Se conoce desde hace mucho tiempo que las gamma globulinas atraviesan la barrera placentaria y pasan desde la sangre materna hasta la sangre fetal. Este último contiene, pues, las mismas gamma globulinas y anticuerpos que la madre. El recién nacido conserva todavía algún tiempo estas subs-

tancias maternas; es por ello que está preinmunizado contra un cierto número de enfermedades infecciosas. Fetos y recién nacidos no tienen, o muy poco, gamma globulinas personales, pues su elaboración no comienza hasta el final del primer mes de vida extrauterina.

La evolución de las gamma globulinas en el lactante se caracteriza, pues, por una baja de su tasa hasta un mínimo (4 meses, aproximadamente) y después por un ascenso de este nivel. Las investigaciones recientes llevadas a cabo en lactantes normales, nacidos de madres agammaglobulinémicas y sobre lactantes agammaglobulinémicos nacidos de madres normales (Zak y Good), han confirmado que esta evolución es debida a:

1.º La disminución progresiva de las gamma globulinas maternas que no existen a lo sumo el 7.º mes.

2.º La aparición progresiva de las gamma globulinas del niño a partir del fin del primer mes.

Las gamma globulinas que aparecen en el lactante poseen solamente las propiedades anticuerpos naturales espontáneas. Los anticuerpos inmunes surgen progresivamente, paralelamente a la penetración de los antígenos extraños. Estos son las aglutininas anti-A o anti-B que aparecen cronológicamente las primeras (4.º a 5.º mes) porque los aglutinógenos A o B presentes en las gotitas sali-

vares de la mayor parte de las personas, son los primeros antígenos que afectan al niño, sobre todo si la madre los posee y los segrega.

Ulteriormente, y en ocasión de las infecciones o de las vacunaciones, aparecen los anticuerpos antimicrobianos. Los ensayos de vacunación de niños normales nacidos de madres agammaglobulinémicas han mostrado a Zak y Good que estos anticuerpos se pueden formar bastante pronto, después de los dos meses (sobre todo los anticuerpos contra el antígeno H de las Salmonellas que es el más precoz). Ellos persisten en general largo tiempo, pero pueden, a la larga, disminuir y desaparecer; la duración de la inmunidad depende de la naturaleza del antígeno, noción bien conocida por la práctica de las vacunaciones y que implica la necesidad de inyecciones de recuerdo.

La variedad de los anticuerpos inmunes antimicrobianos, del adulto es pues, función de las enfermedades infecciosas que ha padecido y del tiempo transcurrido desde las mismas, de las vacunaciones que ha sufrido y de su antigüedad. El espectro anticuerpo de un adulto normal posee, pues, grandes variedades, que comprenden los anticuerpos correspondientes a las enfermedades infecciosas banales de la infancia y los anticuerpos correspondientes a las vacunaciones obligatorias. Se incluyen, además, los anticuerpos de las enfermedades infecciosas menos co-

munes, anticuerpos que variarán, por consiguiente, de un individuo al otro y que están por ello tanto más concentrados cuanto más reciente sea la enfermedad infecciosa que se haya padecido.

ENFERMEDADES POR DEFICIT DE ANTICUERPOS

Los estudios electroforéticos e inmunolectroforéticos, asociados a la investigación y dosificación de los anticuerpos, han permitido, en el curso de estos últimos años, describir las enfermedades caracterizadas por un déficit en anticuerpos, total o parcial, transitorio o definitivo y traducidas clínicamente por infecciones graves o repetidas. La forma más típica, descrita la primera, es la agammaglobulinemia congénita de Bruton. Ulteriormente se han comunicado otras formas menores, esenciales o secundarias. Se puede, finalmente, destacar de estos casos los déficits en anticuerpos sin déficit en gamma globulinas, observados por Barandun.

a) Agammaglobulinemia congénita de Bruton

Descrita por Bruton en 1952, después por Janeway y observada posteriormente por numerosos autores, esta afección se caracteriza:

Por un *déficit congénito y permanente* en gamma globulinas (ausencia completa de gamma globulinas en la electroforesis y en la

inmunolectroforesis, vestigios despistados independientemente por los métodos inmunológicos sensibles), asociado a un déficit total en globulinas Beta-2 A y Beta-2 M y de anticuerpos (ausencia de isoaglutininas y de anticuerpos antiinfecciosos).

Por un *carácter probablemente hereditario, ligado al sexo masculino*; la afección no se ha observado más que en los varones, relacionándose con la hemofilia, que es igualmente un déficit globulínico particular ligado al sexo masculino.

Por una *historia clínica de infecciones repetidas y graves* que comienzan hacia la edad de 6 a 8 meses y se prolongan (el lactante está todavía protegido por los anticuerpos maternos). Las infecciones habituales pertenecen a las vías aéreas (otitis, sinusitis, faringitis, bronquitis, bronconeumonías) frecuentemente complicadas (meningitis, septicemias). Las infecciones víricas son, a menudo, muy graves (vacuna generalizada, complicaciones encefálicas). Las vacunas antibacterianas (TAB, difteria, tétanos, tosferina), son inefectivas; por el contrario, parece que las afecciones víricas (sarampión, rubéola, varicela), no recidivan, lo que hace suponer para estos casos la existencia de otros anticuerpos diferentes a los del plasma. En la ausencia de terapéutica antibiótica, tales infecciones son graves y frecuentemente mortales. Los antibióticos permi-

ten por otra parte una sobrevida y parecen por consiguiente haber modificado la evolución de la enfermedad.

Ciertas investigaciones interesantes han sido hechas en estos enfermos. Su gran tolerancia a los injertos tisulares, puesta en evidencia por Good, ha permitido a Martin obtener por trasplante de ganglios normales una elevación de las gamma globulinas, probando por consiguiente su lugar de formación.

b) Hipogammaglobulinemias esenciales (o puras)

El déficit no es nunca tan acusado como en el caso precedente. La electroforesis y las técnicas inmunológicas demuestran la existencia de gamma globulinas, pero con una tasa muy baja. La cantidad normal es de 8 a 12 gramos por litro, y se puede admitir que las consecuencias clínicas de un déficit aparecen por debajo de una cifra límite que varía entre 2,5 y 5 gramos por litro. En los casos netos, francamente patológicos, la tasa de las gamma globulinas varía entre 0 y 1 gramo por litro. Se observa igualmente un déficit o una reducción de las globulinas beta-2 A y beta-2 M y de las isoaglutininas.

Forma transitoria del lactante. (Gitlin y Janeway, 1956.) — Nosotros hemos visto que la tasa de las gamma globulinas en los lac-

tantes de los dos sexos desciende hasta un mínimo hacia el fin del tercer o cuarto mes, elevándose después lentamente. El recién nacido posee las gamma globulinas maternas y la síntesis de sus propias gamma globulinas no aparece en cantidad eficaz hasta el comienzo del tercer mes. Ciertos lactantes presentan un mínimo más bajo, por debajo del nivel patológico, si bien en estos momentos pueden sobrepasar infecciones graves. Este fenómeno es debido a un retraso de la síntesis globulínica del lactante (prematuridad) o a una insuficiencia del aporte materno (madre agamma o hipogammaglobulinémica).

Forma adquirida del niño o del adulto. — Un síndrome de infecciones repetidas análogo al del niño congénitamente agammaglobulinémico, puede aparecer en los dos sexos en cualquier momento de la vida, en el lactante, en el niño o en el adulto y sin causa aparente. Es difícil decir si el déficit es verdaderamente adquirido o se trata de la manifestación más o menos tardía de un déficit congénito. El volumen del bazo está a veces aumentado (forma esplenomegálica). Las enfermedades infecciosas presentadas por estos pacientes son un poco diferentes de las de la agammaglobulinemia congénita: la afección de las vías aéreas superiores es más rara, así como las complicaciones septicémicas; por el contrario, las manifestaciones

digestivas (colitis ulcerosa), son frecuentes. La gravedad de las infecciones es función del grado de hipogammaglobulinemia, desconociéndose aún si este estado es reversible y si las gamma globulinas, después de un período deficiente más o menos largo, pueden retornar a una tasa subnormal.

c) Déficit de anticuerpos en el curso de las disgamaglobulinemias sintomáticas

Puede existir una hipogammaglobulinemia a título de epifenómeno en el curso de diversas enfermedades que perturban el metabolismo globulínico, principalmente los síndromes nefróticos y ciertas linfosis crónicas, a veces de naturaleza muy variable (otras leucosis, enfermedad de Hodgkin, diabetes, etc.), pero la tasa de las gamma globulinas es, en general, suficiente para asegurar una función anticuerpo subnormal. Otras veces esta tasa está muy reducida y puede aparecer un síndrome de déficit en anticuerpos con los mismos estigmas humorales: déficit en globulinas beta-2 A y beta-2 M, isoaglutininas y en anticuerpos antibacterianos. La sintomatología recuerda la de las formas precedentes pero de un modo menor, y la sensibilidad a las infecciones varía paralelamente al déficit en gamma globulinas, que puede ser variable (caso de las nefrosis). Un déficit análogo de anticuerpos ex-

plica las complicaciones infecciosas que pueden aparecer durante el curso de la evolución de los mielomas o de la macroglobulinemia de Waldenström. En estos casos, las globulinas están fuertemente aumentadas y existe una apariencia de hipergammaglobulinemia, pero se trata aquí de globulinas altamente patológicas, desprovistas de función anticuerpo antiinfecciosa y cuya síntesis masiva se hace a expensas de las globulinas normales.

d) Déficit esencial en anticuerpos con normo-gammaglobulinemia

Barandun, Huser y Hassig han estudiado cuatro pacientes (2 muchachos y dos hombres adultos), presentando una historia clínica de infecciones repetidas, haciendo pensar en una hipogammaglobulinemia o en una agammaglobulinemia, pero cuya electroforesis sérica mostraba una tasa normal de gamma globulinas. Varias anomalías fueron observadas: ausencia de las globulinas beta-2 A y beta-2 M, ausencia o tasa muy baja de isoaglutininas (también después ensayo de inmunización por las sustancias A y B), y de anticuerpos antiinfecciosos (incluso tras vacunación TABDT y Pertussis). En uno de estos sujetos, Giedion comprobó una neta receptividad a los injertos cutáneos, tal como lo había hallado Good en los agammaglobulinémicos. Finalmente, un tratamiento con gamma globuli-

nas logra la desaparición o mejoría del síndrome infeccioso.

Se trata, pues, concretamente, de una incapacidad, congénita o adquirida, para formar los anticuerpos inmunes a partir de las gamma globulinas naturales que se producen en cantidad normal.

LAS GAMMA GLOBULINAS TERAPEUTICAS

Las gamma globulinas con función anticuerpo, se utilizan desde hace largo tiempo en la seroterapia, partiendo de sueros de animales o de sueros humanos. La prevención del sarampión por inyección de sangre o de suero de adultos y la utilización de sueros de convalecientes, se basa sobre la transferencia de anticuerpos de un individuo que ha padecido la enfermedad a un individuo sano. Los progresos recientes consisten en la utilización, no del suero, sino de las gamma globulinas extraídas del plasma humano casi puras e inyectables a fuerte concentración.

La preparación de gamma globulinas humanas es una parte importante de la industria de la sangre humana. Se realiza por fraccionamiento del plasma (método de Cohn y métodos derivados): las concentraciones crecientes de alcohol a pH dados, precipitan diversas fracciones proteicas del plasma. Una de ellas está constituida casi únicamente por las gamma globulinas. Se pueden purificar a continuación estas últimas

hasta obtener un producto conteniendo 95 por 100 de gamma globulinas, del cual se prepara una solución al 16,5 %. Un c. c. de esta solución contiene por tanto las gamma globulinas correspondientes a 30 ó 40 c. c. de sangre. Por inyección intramuscular (y no intravenosa por razón de la fuerte concentración proteica) de este producto, se puede aportar a un organismo en déficit, una cantidad apreciable de anticuerpos.

La materia prima habitual para la preparación de las gamma globulinas, es el plasma de adulto normal. Cada adulto posee, junto a los anticuerpos comunes presentes en todos, ciertos anticuerpos menos frecuentes. Por ello, para lograr un espectro anticuerpo lo más extendido posible, es obligado mezclar las gamma globulinas de un millar de sujetos normales. Se obtiene de esta forma un producto standard que contiene concentraciones bastante constantes de un gran número de anticuerpos.

Si se trata de anticuerpos relativamente raros y de escasa potencia, estarán fuertemente diluidos en esta preparación de gamma globulinas plasmáticas standard. Por ello se ha procedido en ciertos casos a preparar el producto a partir del plasma de sujetos previamente seleccionados de los que se está seguro que poseen los anticuerpos deseados, bien porque hayan padecido la enfermedad infecciosa correspondiente (caso de los antiguos poliomiélicos) o bien porque la

hayan sufrido recientemente (convalecientes de rubéola) o que hayan sido recientemente vacunados contra esta enfermedad (coqueluche, viruela). Se obtienen así las gamma globulinas plasmáticas específicas, más activas que las primeras contra una infección dada. Su preparación se acompaña de numerosas dificultades, siendo difícil disponer de las mismas, pero se las puede reemplazar por las gamma globulinas standard a condición de compensar la dilución de los anticuerpos por un aumento de las dosis.

Se ha propuesto preparar las gamma globulinas a partir de placentas humanas. Se obtienen, así, las gamma globulinas placentarias que, en principio, tienen la misma acción que las plasmáticas, puesto que están preparadas con la sangre de placenta conteniendo los anticuerpos maternos. Si bien la materia prima es más fácil de obtener, la actividad de estas gamma globulinas placentarias es bien inferior a la de las plasmáticas, y ello por varias razones: la materia prima no es un producto homogéneo como el plasma, sino una mezcla de sangre total y de tejidos placentarios, la concentración de sangre placentaria en anticuerpos es bien inferior a la de la sangre del adulto. Por consiguiente, es preferible siempre utilizar las gamma globulinas plasmáticas.

Las gamma globulinas plasmáticas, preparadas y distribuidas en Francia por los Centros de trans-

fusión sanguínea, se presentan habitualmente en dosis de 2 c. c. (solución al 16,5 %) conteniendo 1/3 de gramo que equivale a una dosis media para un niño pequeño. Para los adultos, se pueden utilizar dosis más fuertes, los frascos de 10 c. cúbicos o de 20 c. c., que se preparan igualmente. La inyección se hace por vía intramuscular; es poco dolorosa, pero puede serlo si se trata de inyecciones abundantes y repetidas: en estas circunstancias está indicado inyectar previamente con la misma jeringuilla, 1 o 2 c. c. de novocaína.

APLICACIONES PROFILACTICAS

Las gamma globulinas plasmáticas permiten asegurar la seroprofilaxis de diversas enfermedades infecciosas, en particular en los niños. Una sola dosis basta, repartida según las necesidades, en dos inyecciones, si ella es muy cuantiosa. La prevención queda asegurada durante un mes después de la inyección, y puede ser renovada si es necesario (ausencia total de accidentes anafilácticos, porque el producto es de origen humano).

Los resultados obtenidos son actualmente bien conocidos en un cierto número de enfermedades infecciosas (ver en particular Soulier, Badillet y Herzog, 1958), y la experiencia diaria permite confirmarlos. He aquí, esquemáticamente, cómo pueden ser clasifica-

das las indicaciones profilácticas de las gamma globulinas.

a) Acción cierta en la gran mayoría de los casos

Sarampión. — La prevención se obtiene con una inyección de gamma globulina en los 5 días que siguen al contagio. Una inyección más tardía proporciona solamente una atenuación. Dosis de 2 c. c. por 10 kilos de peso.

Rubéola. — Inyección después del contagio, de 3 c. c. por 10 kilos de peso. Esta prevención es sobre todo útil en las mujeres encintas a fin de prevenir las embriopatías generadoras de malformaciones (durante los tres primeros meses del embarazo).

Coqueluche. — Inyectar 4 c. c. por 10 kilos de peso, en dos inyecciones, con 24 horas de intervalo. Se obtiene la prevención en los 2/3 de los casos, y atenuación en los otros.

Parotiditis epidémica. — 3 c. c. por kilo de peso corporal aseguran una prevención o una atenuación con profilaxis de las complicaciones.

Hepatitis epidémica (tipo A. — La acción preventiva de la gamma globulina se ejerce a muy pequeñas dosis (0,5 c. c. por 10 kilos de peso).

Complicaciones encefálicas de la vacuna. — La inyección de gamma

globulina practicada en las horas que siguen a la vacunación antivariólica, reduce la sintomatología de la misma y previene las complicaciones encefálicas. Un c. c. por 10 kilos de peso.

b) Acción probable pero precisando todavía confirmación

En estos casos las estadísticas obtenidas no son suficientes para aportar una certeza, pero la impresión clínica es favorable.

Poliomielitis anterior aguda. — Las gamma globulinas han sido utilizadas (3 c. c. por 10 kilos de peso) para la prevención sistemática en caso de epidemias en pequeñas localidades (en el departamento de Herault, en 1957): muy raros casos han aparecido después de las inyecciones, y las epidemias han sido rápidamente detenidas.

Gripe. — La prevención parece obtenerse con una dosis de 2 c. c. por 10 kilos de peso corporal.

Escarlatina. — Prevención en la mayoría de los casos, con 2 c. c. por 10 kilos de peso, pero las estadísticas son todavía muy reducidas.

Varicela. — Ampliamente utilizadas en Francia durante la epidemia de 1954, las gamma globulinas parecen tener una acción preventiva a la dosis de 2 c. c. por 10 kilos de peso; pero un estudio estadístico preciso no ha podido ser realizado.

c) Utilización sistemática de las gamma globulinas en las colectividades de niños

Las gamma globulinas son particularmente útiles para prevenir las enfermedades infecciosas banales en las colectividades de niños, sobre todo cuando el movimiento de entradas y salidas es importante. Se sabe, en efecto, que una epidemia de una afección benigna, sin importancia cuando los niños están más o menos aislados, puede resultar catastrófica en una colectividad. Es el caso de los servicios hospitalarios de niños, maternidades, preventorios, colonias infantiles.

Una prevención sistemática se realiza inyectando a cada niño que llega a la colectividad una dosis media de gamma globulina (2 c. c. por 10 kilos de peso). Si el niño permanece todavía en la colectividad después de tres semanas, se le inyecta una segunda dosis. Con esta práctica, sólo se observan casos aislados de enfermedades contagiosas, frecuentemente atenuados, sin ninguna difusión epidémica. No nos parece excesivo recomendar esta protección sistemática. Es necesario que las inyecciones se efectúen con jeringas individuales y esterilizadas al autoclave, con el fin de evitar el riesgo de difusión de la hepatitis de inoculación (sobre la cual, recordamos, las gamma globulinas no ejercen acción).

APLICACIONES CURATIVAS

Las gamma globulinas, a título curativo, son útiles cuando existe un déficit global en anticuerpos o cuando faltan los anticuerpos correspondientes a la enfermedad infecciosa a tratar. Dicho de otra manera, se las debe utilizar por una parte en todos los síndromes de déficit en anticuerpos, y por otra, cada vez que una enfermedad infecciosa tiene una evolución anormalmente grave o complicada o se desarrolla sobre un terreno supuesto menos resistente.

a) Tratamiento de los síndromes de déficit en anticuerpos

En presencia de toda infección grave o recidivante, es indispensable explorar las globulinas plasmáticas y su función anticuerpo, por la electroforesis, completada si es necesario por la inmunolectroforesis y seguida por la titulación de las isoaglutininas. Todo déficit importante en gamma globulinas (tasa inferior a 5 gramos por litro), implica un tratamiento por ellas. Igualmente sucede si la tasa de gamma globulinas es subnormal y los anticuerpos faltan (ausencia de beta-2 A a la inmunolectroforesis, ausencia de isoaglutininas).

El tratamiento de las complicaciones infecciosas de los síndromes de déficit en anticuerpos precisa de la utilización simultánea de antibióticos y de gamma globuli-

nas. De estas últimas, son necesarias dosis bastante elevadas: 5 c.c. por 10 kilos de peso en dos inyecciones intramusculares practicadas con 24 horas de intervalo. Esta dosis debe renovarse eventualmente una semana después si el estado clínico lo necesita.

En los síndromes crónicos de déficit en anticuerpos y en particular en la agammaglobulinemia congénita, es necesario un tratamiento de entretenimiento o sostén para obtener la profilaxis de las complicaciones infecciosas. Conociendo el tiempo de vida de las gamma globulinas inyectadas (la mitad de la dosis desaparece entre 30 a 60 días) y la tasa mínima necesaria (1,5 gr. por litro de plasma, aproximadamente), la dosis de sostenimiento puede fijarse en 5 c. c. por 10 kilos de peso y por mes, dosis que es preferible inyectar en dos veces, o sea, 2,5 c. c. por 10 kilos de peso cada 15 días. La inyección regular de gamma globulinas evita todas las complicaciones infecciosas, pero no evita, evidentemente, las infecciones que aparecen en todo sujeto normal. Bajo la protección de este tratamiento, la vacunación antivariólica podrá practicarse sin riesgo de vacuna grave; ello es útil puesto que hace posible la inmunización antivariólica en estos pacientes. Por el contrario, las vacunaciones antibacterianas son inútiles por ineficaces.

b) Tratamiento de las infecciones graves o complicadas sin déficit global en anticuerpos

En los pacientes en que la función anticuerpo es normal, la aparición de infecciones graves o complicadas hace suponer un déficit en anticuerpos específicos, lo que justifica la utilización de gamma globulinas. Pero este déficit específico es difícil de poner en evidencia; por otra parte, la acción curativa de los anticuerpos varía según la infección; también es la experiencia práctica solamente la que ha permitido precisar las indicaciones de las gamma globulinas y que permitirá ciertamente precisar otras. Por el momento, se puede considerar que la acción curativa de las gamma globulinas es definitiva en los casos siguientes:

1.º *Enfermedades víricas.* — Los resultados son ciertos en el tratamiento del sarampión (en los lactantes, formas graves hemorrágicas o hipertérmicas, formas complicadas con encefalitis), en la parotiditis epidémica (prevención de la orquitis, formas hipertérmicas, formas complicadas con encéfalo-meningitis, orquitis u ovaritis), de la vacuna (formas generalizadas, formas con encefalitis). Aunque la experimentación es todavía insuficiente, los resultados parecen interesantes en la varicela (formas hipertérmicas o hemorrágicas, encefalitis), en herpes recidivante, la hepatitis epidémica A, la gripe, las

encefalitis víricas. Los resultados son dudosos en la varicela, la poliomiélitis y la rubéola.

En todos estos casos, se podrá utilizar una dosis de 2 a 5 c. c. por 10 kilos de peso en una o dos inyecciones, renovándose si es necesario, una semana después.

2.º *Infecciones bacterianas.* —

Los resultados son interesantes en el tratamiento de la tosferina (1 inyección de 2 c. c. por 10 kilos de peso cada semana). Barandun y sus colaboradores han obtenido recientemente resultados definitivos en el tratamiento de infecciones bacterianas diversas resistentes a la antibioterapia: las más sensibles son las infecciones broncopulmonares y las septicemias provocadas por neumococos, estafilococos y estreptococos (dosis de 5 c. c. por 10 kilos de peso, renovadas eventualmente después de una semana). Estos mismos autores han verificado por el contrario la ineficacia de las gamma globulinas en una forunculosis, una septicemia por meningococos, un paratífus B y varios casos de tuberculosis. Serán necesarios ensayos de mayor amplitud para apreciar la acción de las gamma globulinas en las diversas enfermedades infecciosas.

3.º *Infecciones en pacientes en estado de déficit defensivo.* — Se han utilizado las gamma globulinas para prevenir o evitar las infec-

ciones durante el curso de afecciones sanguíneas diversas (leucosis agudas, agranulocitosis, aplasias medulares) con resultados variables según los casos. Se han utilizado en las quemaduras graves con buenos resultados al parecer. Una buena indicación es, según nuestra experiencia en Montpellier, las neuropatías del anciano. En todos estos casos las dosis son de 2 a 3 centímetros cúbicos por 10 kilos de peso, con renovación eventual después de una semana. Serán necesarias experiencias más numerosas en los procesos infecciosos del lactante.

CONCLUSIONES Y RESUMEN

Los anticuerpos plasmáticos (existen otros en los tejidos, que no nos interesan aquí), se encuentran localizados en las fracciones globulínicas gamma y beta-2 A. Los anticuerpos antiinfecciosos son las gamma globulinas. A partir del plasma de un gran número (1.000 al menos) de adultos normales, se pueden preparar las gamma globulinas terapéuticas. Su empleo a título profiláctico es actualmente bien conocido y proporciona grandes servicios en la prevención de las enfermedades infecciosas de los niños. Con fines curativos, son indispensables en todos los déficits en gamma globulinas y en anticuerpos. En cuanto a su utilidad en el curso de las diversas enfermedades infecciosas sin déficit en

gamma globulinas, debe ser juzgada después de que se obtengan datos más numerosos que aquellos de los que nosotros disponemos actualmente; independientemente, se

puede afirmar su acción cierta en las formas graves o complicadas de algunas afecciones víricas, de neumopatías y de septicemias por cocos.

BIBLIOGRAFIA

- AKKOYUNLU, A., y ATAY, F. — Un cas d'hypogamma-globulinémie avec hypoprotéinémie essentielle et congénitale chez un enfant de deux mois. *Arch. fr. pédiatr.*, 15, 947-951, 1958.
- ALLEN, J.-E., y FRANK, D.-J. — The use of gamma-globulin in the treatment of measles encephalitis. *Pediatrics*, 17, 78-83, 1956.
- ANTONACI, B.-L., y MAGAGNINO, G. — Agammaglobulinémie et abammoglobulinorachie chez un sujet atteint d'encéphalite aiguë. *Presse méd.*, 66, 374-375, 1958.
- BARADUN, S.; HUSER, H.-J., y HASSIG, A. — Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangelyndroms. *Schweiz. mediz. Woch.*, 88, 78, 1958.
- BARANDUN, S.; KIPFER, R.; RIVA, G., y NICOLET, A. — Über die therapeutische Verwendung von Gammaglobulinen bei bakteriellen infektionen. *Schweiz. mediz. Woch.*, 87, 155, 1957.
- BARANDUN, S.; BUCHLER, H., y HASSIG, A. — Das Antikörpermangelyndrom. *Schw. med. Wochens.*, 86, 33, 1956.
- BERNHEIM, M.; FRANÇOIS, R., y GILLY, R. — Les insuffisances en gamma-globulines. Leur rôle dans les infections du premier âge. *Sem. hôp. Paris*, 33, 229-236, 1957.
- BRETON, A.; VOISIN, C.; GAUDIER, B.; PONTE, C., y FOUCAUT, M. — Hypo-gamma-globulinémie chez un nourrisson. *Lille méd.*, 3, 49-53, 1958.
- BRUTON, O.-C. — Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9, 722, 1952.
- BURTIN, P. — Les agammaglobulinémies. *Rev. fr. Et. clin. et biol.*, 3, 62, 1958.
- CATHALA, J. — Prévention de la rougeole par les gamma-globulines. *Gamma-globul. et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- CAZAL, P., y CARLI, G. — Remarques sur le dépistage et la fréquence des hypogammaglobulinies. *II Congrès national de transfusion sanguine*, Bordeaux, 1958.
- CERF, M.; COHEN-SOLAL, J., y CATTAN, R. — Les hypogamma-globulinémies de l'adulte, présumées idiopathiques. *Le Sang.*, 29, 177, 1958.
- CERF, M.; COHEN-SOLAL, J., y CATTAN, R. — Les agammaglobulinémies idiopathiques de l'adulte. *Sem. hôp. Paris*, 6, 959, 1958.
- CHASSAGNE, P. — Indications thérapeutiques des gamma-globulines. *Sem. hôp. Paris, Path. et biol.*, 7, 382, 1959.
- CHASSAGNE, P. — Prévention et traitement par la gamma-globuline de la rubéole, de la varicelle, des oreillons et de la scarlatine. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- CHRISTOL, D. — Les gamma-globulines en thérapeutique anti-infectieuse. *Sem. hôp. Paris*, 32, 1,976, 1956.
- CLÉMENT, R. — Encéphalite de la rougeole et globulines gamma. *Presse méd.* 63, 1,458, 1955.
- COLLINS, H.-D., y DUDLEY, H.-R. — Agammaglobulinemia and bronchiectasis. *New-Engl. J. Med.*, 252, 255, 1955.
- COTTIER, H. — Zur Histopathologie des Antikörpermangelyndroms. *Schweiz. mediz. Woch.*, 88, 82, 1958.
- CREVELD, S. VAN. — La gamma-globuline dans la prophylaxie de l'hépatite infectieuse. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- CREVELD, S. VAN. — Teneur en gamma-globulines du sérum des enfants atteints d'arthrite rhumatismale. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- DEBRÉ, R.; SOULIER, J.-P.; HERZOG, F.; BADDILET, M., y GAIFFE, M. — Utilisation des gamma-globulines plasmatiques humaines dans la prophylaxie de la rougeole. *Presse méd.*, 64, 667, 1956.
- DELAITRE, R.; FONTY, P.; HARTMANN, L., y GALLAND, J. — Évolution et conclusion d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale. *Arch. fr. pédiat.*, 15, 968, 1958.
- DOMZ, C.-A., y DICKSON, D.-R. — The Agammaglobulinemias. *Amer. J. Med.*, 23, 917, 1957.
- ENDERS, J.-F. — Antibodies in human gamma-globulin. *Blood Cells and Plasma Proteins*, Academic Press, New-York, 1953.
- GITLIN, D., y JANEWAY, Ch.-A. — Agammaglobulinemia. Congenital, acquired and transient forms. *Progress in Hematology*. Grune et Stratton, New-York, 1956.

- GITLIN, D.; HITZIG, W.-H., y JANEWAY, C.-A. — Multiple serum protein deficiencies in congenital and acquired agammaglobulinemia. *Journ. clin. Invest.*, 35, 1, 199, 1956.
- GITLIN, D.; JANEWAY, Ch.-A., y FARR, L.-E. — Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. Albumin, gamma-globulin and iron-binding globulin. *Journ. clin. Invest.*, 35, 44, 1956.
- GOOD, R.-A., y ZAK, S.-J. — Disturbances in gammaglobulin synthesis as «experiments of nature». *Pediatrics*, 18, 109, 1956.
- GRABAR, P.; BURTIN, P., y SELIGMAN, M. — Etudes immuno-électrophorétiques et immunochimiques des agammaglobulinémies. *Rev. fr. Et. clin. et biol.*, 3, 41, 1958.
- GRANT, G., y WALLACE, W. — Agammaglobulinemia. *Lancet*, 2, 671, 1954.
- HASSIG, A. — The use of gammaglobulins in the treatment of bacterial infections. *Colloque international sur l'immunologie et la biochimie du sang humain*. Amsterdam, 1959.
- JANEWAY, Ch.-A. — La gamma-globuline dans la poliomyélite. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- JANEWAY, Ch.-A. — Hypogammaglobulinémie et agammaglobulinémie. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- JEAN, R. — Hypo- ou agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. *Presse Médicale*, 61, 828, 1953.
- KAPLAN M.; STRAUS, P.; GRUMBACH, R., y AYMARD, B. — Utilisation des injections de gamma-globulines pour la prophylaxie de la rougeole en milieu hospitalier (étude de 119 cas). *Arch. fr. pédiatr.*, 14, 145, 1957.
- KUHNS, W.-J.; RIDLEY, E., y WEIGLE, W. — Agammaglobulinemia: the rôle of hemagglutination technics in its diagnosis. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 26, 750, 1956.
- KULNEFF, N.; PEDERSEN, K.-O., y WALDENSTROM, J. — Drei Fälle von Agammaglobulinämie. Ein klinischer, genetischer und physikalisch-chemischer Beitrag zur Kenntnis des Proteinstoffwechsels. *Schw. med. Woschr.*, 85, 363, 1955.
- LÉVI, P. — Emploi des gamma-globulines dans la lutte contre une épidémie de poliomyélite à Cessenon (Hérault). *Rev. Hyg. méd. soc.*, 5, 777, 1957.
- MAC CALLUM, F.-O. — Sur l'emploi de la gamma-globuline dans l'hépatite à virus. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- Mc DONALD, J.-C. — Emploi de la gamma-globuline à titre prophylactique dans la rougeole. *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- MARIE, J., y ÉTIENNE, P. — L'agammaglobulinémie congénitale. *Sem. hôp. Paris*, 33, 1, 101, 1957.
- MARIE, J.; ELIACHAR, E.; SEE, G.; HENNETQUET, A., y REPESE, G. — Agammaglobulinémie. Étude de deux observations. *Presse médicale*, 64, 120, 1956.
- MARTIN, C.-M.; WAITE, J.-B., y MC CULLOUGH, N.-B. — Antibody protein synthesis by lymph nodes homo-transplanted to a hypogammaglobulinemic adult. *J. Clin. Invest.*, 36, 405, 1957.
- MARTIN DU PAN, R. — La gamma-globuline chez le nourrisson et le prématuré. *Blut.*, 1, 63, 1955.
- ORTEGA, L.-G., y MELLORS, R.-C. — Cellular sites of formation of gamma-globulin. *The Journ. exper. Medic.*, 106, 627, 1957.
- RAVINA, A. — L'action des gamma-globulines dans le traitement des infections. *Presse médicale*, 65, 1, 176, 1957.
- SAVACOO, J.-W., y LANDES, R.-P. — Agammaglobulinemia in adults. *Ann. intern. Med.*, 46, 628, 1957.
- SEDALLIAN, P.; BADON, A.; FAYOLLE, J., y ROUCHON, Mlle. — Vaccine gNnéralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie. *Presse médicale*, 65, 319, 1957.
- SIGUIER, F.; BETOURNE, Cl.; LÉVY, R.; HARTMANN, L.; GUEDON, J., y ROFEL, P. — Les agammaglobulinémies dites «acquises» de l'adulte avec splénomégalie. *Sem. hôp. Paris*, 34, 784, 1958.
- SOULIER, J.-P.; BADILLET, M., y HERZOG, F. — Résultats thérapeutiques obtenus avec les gamma-globulines humaines d'origine plasmatisque. *Presse médicale*, 66, 1, 881 y 1.908, 1958.
- SOULIER, J.-P. — Les gamma-globulines utilisées en thérapeutiques. *Sem. hôp. Paris*, 32, 441, 1956.
- STRAUS, P. — Utilisation de la gamma-globuline pour la prévention de la rougeole dans les camps de «personnes déplacées». *Gamma-globulines et Médecine enfants*, Masson, Paris, 1955.
- TOLIS, M. — Sur un cas d'agammaglobulinémie congénitale. *Arch. fr. pédiatr.*, 13, 164, 1956.
- WEINTRAUB, I.-I. — Treatment of herpes zoster with gammaglobulin. *J. Amer. med. Ass.*, 157, 1, 611, 1955.
- ZAK, S.-J., y GOOD, R.-A. — Immunochemical studies of human serum gamma-globulins. *J. clin. invest.*, 39, 579, 1959.