

VALOR TERAPEUTICO DE LA ASOCIACION GLOBULINA GAMMA Y ANTIBIOTICOS

Dr. J. SUROS

Jefe de Clínica en la Cátedra de Patología Médica del Prof. A. Pedro Pons
de la Facultad de Medicina de Barcelona

EL tratamiento de la mayoría de las enfermedades infecciosas ha experimentado un notable avance en la actualidad. Los quimioterápicos y antibióticos, por su rápida y enérgica acción sobre el germen causal, modifican el cuadro clínico, que se acorta y atenúa con el único inconveniente que representa el evitar que el antígeno bacteriano tenga tiempo suficiente para dar lugar a un estímulo que provoque la respuesta del organismo, y con ella la formación de anticuerpos específicos representantes de la inmunidad activa. Como, por otra parte, parece comprobado que los antibióticos tienen una acción inhibitoria sobre los procesos de inmunización —LARCHER, FANCONI—, son muchos los que se unen a las voces autorizadas —FONSECA, STEMBACK, ARDRY entre otros— que insisten sobre los peligros que reporta para la inmunidad la precocidad y masividad de su empleo en los procesos banales y aún, hasta cierto punto, en aquellos que no lo son.

Con anterioridad a la era antibiótica, se tenía muy en cuenta el factor inmunitario y el estímulo

para que el organismo produjera defensas suficientes, utilizándose, aparte de la vacunoterapia, los sueros específicos homólogos o no y la proteínoterapia parenteral como activador inespecífico.

Desde que COHN ha logrado el fraccionamiento de las proteínas plasmáticas mediante la precipitación en soluciones alcohólicas de concentración y pH variables y débil fuerza iónica, los estudios experimentales y clínicos sobre estas fracciones han sido múltiples, centrándose pronto el mayor interés sobre las globulinas gamma, las cuales, habida cuenta sus características químicas y físicas, constituyen un conjunto de proteínas heterogéneas, pero con la característica esencial, desde el punto de vista inmunológico, de contener la casi totalidad de los elementos inmunitarios o anticuerpos de la sangre. TISELIUS y KABAT, por un lado, y DEUTSCH y COHN, por otro, han demostrado la existencia de una relación cuantitativa entre la proporción de globulina gamma en los sueros antineumocócicos y ovalbúmina, respectivamente, y su concentración en anticuerpos. En

confirmación de lo que acabamos de citar, se ha observado: a) que la resistencia que oponen los enfermos a las infecciones está ligada a la cantidad de gamma globulina contenida en la sangre. Estas gozan, además, de una acción profiláctica muy patente, como pronto veremos, frente al sarampión, varicela, rubéola, etc. C. BRUTON relaciona la anergia que los pacientes de la enfermedad de Hodgkin y algunos con tuberculosis miliar aguda, presentan a la prueba de la tuberculina y a una variedad de otros antígenos a un cambio de la globulina gamma; b) que en los casos de hipo o agammaglobulinemias, no tan raros en la práctica como se creyó en un principio, el trastorno va asociado a una ausencia de los mecanismos normales de inmunización. ROBERT A. GOOD habla de una *parálisis inmunológica* bien patente en sus cinco pacientes, en los que se intentó provocar una producción de anticuerpos inyectando antígenos bacterianos a altas dosis. Se administraron vacunas tifoideas y paratifoideas, polisacárido neumocócico y la vacuna combinada contra difteria, tos ferina y tétanos, como existe en el comercio, y ninguno de los pacientes presentó anticuerpos como respuesta. C. BRUTON describió el caso de un enfermo de 8 años de edad incluíble en este grupo, que en el término de 4 años había padecido 19 episodios diversos de infección, en 10 de los cuales se des-

cubrieron varios tipos de neumococos en el hemocultivo. Se demostró que dicho niño era incapaz para elaborar anticuerpos contra los neumococos cuando se hizo la prueba con cuatro antígenos diferentes; la prueba de Schick fué positiva, y no se pudo invertir a pesar de la administración de toxoide diftérico en varias ocasiones; la inyección de vacuna tifoidea tampoco logró producir los anticuerpos fijadores del complemento después de un ataque característico de parotiditis epidémica. Los análisis electroforéticos practicados en el suero revelaron una ausencia constante y completa de la gamma globulina; las otras proteínas séricas eran normales. La administración de gamma globulina a dosis relativamente bajas con intervalos mensuales permitió al niño continuar libre de nuevas infecciones. Sin llegar a estos casos extremos, cabe señalar que algunos organismos tienen escasa capacidad para la formación de anticuerpos con proporción relativamente baja de inmunoglobulinas, por lo cual quedan difícilmente inmunizados, pudiendo repetírseles varias veces la misma enfermedad en el transcurso de su vida.

Discrepando de la opinión de algunos autores —MILLE y BALE (1954) entre otros—, parece demostrado que las gamma globulinas se forman en los mismos órganos que sintetizan las otras fracciones de las proteínas plasmáti-

cas. Lo difícil es precisar el lugar exacto. Descartado su origen linfocitario (teoría defendida por MC MASTER y HUDACK [1935]) o monocitario (MURRAY), priva en la actualidad el punto de vista de BJONERBOE y FAGRAEUS (1947), quienes en una serie de trabajos experimentales han aportado numerosos argumentos en favor del origen plasmocitario de las inmunoglobulinas. El autor citado en primer lugar junto con GORMSEN, ha comprobado que en el conejo, ante un estímulo antigénico, se produce un aumento en la formación de las células plasmáticas, cuyo protoplasma se torna basófilo en relación con el aumento de ácidos nucleicos, que, como sabemos, están relacionados con la síntesis celular de la proteína. Las sustancias no antigénicas, como la peptona y la gelatina, y la inmunización pasiva no surten tales efectos. Como nota marginal diremos que, según datos deducidos de estas experiencias, los plasmocitos procederían del sistema retículoendotelial.

SANDFORD (1954) piensa que los plasmocitos elaboran los anticuerpos y que los linfocitos los transportan. En su trabajo sobre la síntesis del anticuerpo antiureasa por el bazo y linfocitos del conejo, observa que la producción de anticuerpos está en relación con la maduración plasmocitaria en el bazo; por el contrario, los linfocitos liberan el antígeno *in vitro*, pero no pueden continuar su formación.

Finalmente, no falta quien estima —GRABAR (1947), DENAULAY (1951)— que no se puede atribuir a un tipo determinado de células la exclusividad de la formación de inmunoglobulinas. Es probable que muchas células mesenquimatosas y aun otras puedan fabricar anticuerpos.

Estas inmuno y globulinas no se forman por modificaciones de las globulinas gamma normales, sino que la función anticuerpo es incluida en su estructura durante la síntesis de la misma, siendo esta síntesis realizada de una manera continua, pues las proteínas plasmáticas están en equilibrio dinámico, por lo cual se forman y se renuevan continuamente (JANSEN).

La globulina gamma se obtiene de la sangre humana (COHN) o de la placenta (JANEWAY). La sangre animal no sirve, pues las gamma globulinas de la misma obtenidas son muy antigénicas para el hombre, provocando alteraciones más patentes a nivel del riñón. La globulina gamma placentaria es más económica, pero los resultados terapéuticos no corresponden a la eficacia de la gamma globulina plasmática. En primer lugar, se ha visto que la concentración de anticuerpos por centímetro cúbico es menor —SOULIER ha comprobado que una ampolla de 2 c. c. de gamma globulina plasmática es más activa que otra de 3 c. c. de origen placentario—, y que mientras la gamma globulina plasmática es

vehículo de todos los anticuerpos contenidos en la sangre, la gamma globulina placentaria es deficitaria de muchos de ellos, lo que explica los efectos mediocres obtenidos en ocasiones con su empleo. GIRONA, VALL, CHAMORRO, en estudios clínicos, observan en la profilaxia del sarampión gran diferencia de resultados, ya que fueron óptimos usando gamma globulina plasmática y escasos con la placentaria.

La globulina gamma se presenta en los Estados Unidos en ampollas de 2 c. c. que contienen una solución glicerinada de globulinas al 16,5 por 100, de la que más del 91 por 100 está constituida por la fracción gamma. En esta solución la mayoría de anticuerpos están 25 veces más concentrados que en el plasma (SURGENOR). En Inglaterra, y muy recientemente en España, se ha podido obtenerla en preparación más moderna, pues se presenta en forma desecada en polvo liofilizado, envasado en frascos con tapón perforable, conteniendo proteínas, de las cuales un 90 % es globulina gamma, es decir, unos 250-300 miligramos. Dicha globulina gamma es soluble en unos cuatro centímetros cúbicos de suero fisiológico o suero glucosado estéril, obteniéndose una emulsión coloidal, que debe inyectarse por vía intramuscular. La globulina gam-

ma así preparada tiene la ventaja sobre la solución glicerinada de mantener su potencia total durante mucho tiempo y no necesitar refrigeración (1).

El empleo clínico de la globulina gamma es aconsejable por los siguientes motivos: a) se aplica a concentraciones 25 ó 30 veces superiores a su estado original (FITCH), lo que explica su riqueza en anticuerpos; b) su poco volumen y a dosis inferiores a cualquier otro agente terapéutico o profiláctico. Como consideraremos más adelante, previene y detiene las infecciones en los sujetos con hipo o agammaglobulinemia, a la exigua cantidad de 0,2-0,4 c. c. por kilogramo de peso por vía intramuscular cada 15 días (SOULIER); c) no sensibiliza por ser una proteína homóloga, pudiéndose administrar sin inconveniente a sujetos alérgicos (J. F. LANDON, SWETT, JANEWAY). En más de un millón de casos tratados con globulina gamma en los Estados Unidos, se ha podido comprobar su absoluta inocuidad por vía intramuscular, aun empleando dosis muy elevadas.

Las aplicaciones clínicas de la gamma globulina son muy extensas, ya que por su acción inmunitaria es útil en cualquier enfermedad infecciosa, sobre todo si acae-

(1) La globulina gamma empleada por nosotros ha sido la preparada por Laboratorios HUBBER, S. L., los cuales la presentan liofilizada en frascos de 250 mgrs.

ce en niños o ancianos o sujetos depauperados, en los cuales suple perfectamente el déficit del mecanismo inmunitario y da lugar a un estímulo sobre el trofismo celular. Su principal campo de acción radica, empero, en la *prevención y tratamiento de las enfermedades por virus*. La experiencia acumulada en estos últimos años con su empleo aconseja su uso en:

Sarampión. — Es su indicación primordial. Como profiláctico se han obtenido óptimos resultados, tanto individualmente como en forma colectiva cuando se trata de yugular un foco epidémico en algunas instituciones hospitalarias o asistenciales (STOKES, JANEWAY, COINGI, GIRONA, VALL, CHAMORRO). Para un niño de 25 kilogramos sería suficiente, según algunos, la dosis de 250 mgrs. (SWETT, HICKMAN). Estas dosis protegerían alrededor de tres o cuatro semanas (JANEWAY, STOKES). La inyección debe aplicarse del primero al sexto día después del contagio; cuanto más precoz sea la inyección, más probabilidad hay de lograr la protección completa. La gamma globulina, en algunos casos, prolonga el tiempo de incubación hasta más de 20 días, lo cual debe recordarse para vigilar al niño y evitar que provoque otros contagios, aunque esto no es tan fácil como en los casos normales (FITCH). Cuando la enfermedad eruptiva está ya declarada, los casos tratados por la

gamma globulina —la dosis de 500 miligramos suele ser suficiente— se caracterizan por la poca elevación febril, ausencia de manchas de Koplik, la lenidad de las manifestaciones catarrales, la erupción discreta y la falta de complicaciones, aunque se trate de niños distróficos, débiles vitales.

Rubéola. — La gamma globulina evita el contagio de los sujetos en contacto con enfermos. Está formalmente indicada en las mujeres embarazadas para prevenir la enfermedad, con las graves consecuencias para el feto de todas conocidas (*embriopatía rubeólica*, de MACALISTER GREGG). En unas experiencias realizadas en Melbourne (SWAN, BASS), se estimó que en circunstancias normales el 50 por 100 de las embarazadas que convivieron con enfermos habrían contraído la enfermedad, mientras que después de haber recibido tratamiento, sólo se dieron cinco casos.

Varicela. — Previene la enfermedad y ayuda a la curación. Citaremos una observación reciente de AMONCH, que tiene el valor de un experimento: Un niño de 6 años presenta una varicela severa después de un contacto con un variceloso; la hermana, de 4 años, durmiendo en la misma cama y no habiendo sufrido la enfermedad, recibe dos ampollas (500 mgrs.) de globulina gamma con dos días de

intervalo y sale indemne. Por tratarse de una enfermedad vírica, debe tenerse en cuenta que puede dar lugar a malformaciones del feto si es conferida a las gestantes durante el primer y segundo trimestre.

Hepatitis epidémica. — La gamma globulina confiere para esta infección una inmunidad de hasta 9 meses (STOKES, MCGUINNES), incluso con la dosis tan débil de 0,01 centímetros cúbicos por kilogramo de peso (SOULIER).

Parotiditis epidémica. — La gamma globulina tiene un elevado poder profiláctico, en particular para las complicaciones, como son: la orquitis, encefalitis y pancreatitis. Las dosis deben ser bastante elevadas. En general de 50 mgr. por kilogramo (GELLIS, MCGUINNES).

Poliomielitis. — En este caso particular las gamma globulinas standard, o sea procedentes del conjunto de la población, son de un valor muy inferior a las gamma globulinas específicas obtenidas de suero de convalecientes o de sujetos hiperinmunizados. Estas últimas tienen un incontestable valor profiláctico, siempre que se apliquen con precocidad (SOULIER), y terapéutico, neutralizando al virus todavía circulante por la sangre evitando el fijarse en el sistema nervioso (BEWER, HAMMON).

Tos ferina. — Las gamma globulinas son útiles a título preventivo y curativo, sobre todo si proceden de sujetos hiperinmunes. SOULIER aconseja la siguiente pauta: 0,2 cm.³/kg. tres veces, separados por un intervalo de 48 horas. Citaremos que HINCK y JOHNSON han encontrado la totalidad de los anticuerpos anticoqueluchoideos en las gamma globulinas plasmáticas. MONTERO RODRÍGUEZ ha obtenido excelentes resultados con globulinas standard asociadas a los antibióticos.

Escarlatina. — La gamma globulina previene tanto a las complicaciones supuradas como a la nefritis y el reumatismo. Deben inyectarse 250 mgrs. y repetir la dosis a las 48 horas. La administración de gamma globulina en los primeros días y de ésta y penicilina después es la mejor terapéutica actual contra esta enfermedad.

Viruela. — Las gamma globulinas específicas preparadas a partir de suero de vacunados recientes protege eficazmente contra la misma, en los casos de urgencia o cuando la vacunación está contraindicada (LE BOURDELLÉS). También es útil en los accidentes benignos (signos generales, edema, etcétera) y graves (encefalitis) de la vacunación antivariólica.

Agammaglobulinemias. — Y a sea de naturaleza congénito-fami-

liar con una síntesis inadecuada de gamma globulinas o secundaria, o adquirida la administración de gamma globulina y a veces a dosis sorprendentemente bajas —0,2 c. c. por kilogramo de peso por vía intramuscular cada quince días—, es la única posibilidad para la formación de anticuerpos capaces de prevenir y detener las infecciones repetidas que aquejan estos enfermos. La hipo o agammaglobulinemia suele observarse con cifras normales de las restantes proteínas séricas, aunque pueden coincidir con una notable baja de todas ellas. Este último trastorno tiene a veces un carácter familiar, como han señalado HAMBURGER, PETERMANN y REIFEINSTEIN bajo el nombre de «disproteí-nemia idiopática familiar».

Citaremos finalmente, aun pecando de incompletos, para no alargar en exceso esta lista, que las gamma globulinas son útiles a título profiláctico o terapéutico, ya solas o asociadas a antibióticos (véase más adelante), en las afecciones gripales (GARLJO GRACIA), neumonitis, neumonías y bronconeumonías, sobre todo si acaecen en niños o adultos, zona (BRÜCKS), mononucleosis infecciosa (ARDRY), reumatismo infeccioso, fiebre tifoidea y paratifoidea, etc. Aun en los casos en que su acción es menos notoria, aporta anticuerpos y estimula el trofismo celular y el potencial inmunitario, poco enér-

gico en los sujetos añosos y depauperados.

Como ya insistimos al principio de esta comunicación, el empleo precoz y masivo de los antibióticos en las enfermedades infecciosas tiene al lado de sus ventajas el inconveniente de la escasa estimulación del sistema inmunitario, con la exigua o nula formación de anticuerpos específicos, lo que explica las frecuentes recaídas tan pronto se suprime la medicación, a menos que ésta haya sido lo suficiente prolongada. El problema de este bajo nivel inmunitario, más acuciante en los sujetos depauperados y añosos con agotamiento de sus mecanismos de formación de anticuerpos, ha sido resuelto si se asocia al antibiótico globulina gamma, o sea anticuerpos preformados. Estos son particularmente útiles en los primeros días de la enfermedad, sobre todo en las formas hipertóxicas, y al final al disminuirse o suspender los antibióticos por defervescencia de la fiebre. En los procesos tributarios de la penicilina y dihidroestreptomina es útil recurrir a los preparados en que uno o ambos fármacos van asociados a la globulina gamma, por cuanto al preparar la solución esta última forma con el antibiótico un gel que retarda su resorción, manteniendo un nivel antibiótico suficiente en sangre de manera semejante a los productos con procaína, substan-

cia capaz de reacciones alérgicas mos una vez más que por tratarse graves e incluso mortales. Repita- de proteínas homólogas la gamma globulina está indicada incluso en los sujetos asmáticos o sensibilizados.

Nuestra experiencia personal, bastante dilatada, es muy favorable al empleo de esta terapéutica combinada, la cual nos permite atacar al antígeno desde dos puntos: al incidir sobre los procesos biológicos de crecimiento y reproducción del germen y al suministrar anticuerpos activos. En unos casos hemos recurrido a los frascos en que la penicilina, o ésta y el sulfato de dihidroestreptomocina, van asociados a la gamma globulina, con la notable ventaja, al inyectar la emulsión de retardar su resorción (1). En otros enfermos, como en dos casos de fiebre tifoidea, uno de ellos un familiar, se prescribió el antibiótico pertinente por vía bucal y la globulina gamma por inyección intramuscular.

La gamma globulina, sola o asociada a la penicilina g. potásica, o a ésta y al sulfato de dihidroestreptomocina, es en absoluto inocua por vía intramuscular. Sólo hay reacciones locales (dolor, enrojecimiento, tumefacción) en un exiguo porcentaje de casos. VALLBAÑERES y GIRONA, utilizando gam-

ma globulina sola, citan dos casos de absceso químico aséptico, que atribuyen a la acción irritante de la glicerina, que se usaba como solvente antes de ser presentada en forma liofilizada.

Nuestra experiencia se refiere casi exclusivamente a sujetos adultos o añosos. Estos últimos, y por causa de la cruda estación invernal, han dado un gran contingente de procesos gripales y broncopulmonares agudos, no rara vez acompañados de claudicación cardíaca. La cura cardiotónica, cuando estaba indicada, los expectorantes, los analépticos y los antibióticos asociados a la globulina gamma nos han permitido observar, en la gran mayoría de los casos, la rápida desaparición de la tos, la expectoración, la disnea y el aumento del apetito y del tono orgánico. La pauta que hemos seguido ha consistido en una Hubermicina fuerte por la mañana y otra simple por la tarde, o en la administración de dos Hubermicinas normales al día. Incluso en los ancianos bronquíticos, con tendencia a los procesos pulmonares, hemos inyectado como preventivo 250 miligramos de gamma globulina cada 15 días, con la finalidad de evitar dichas enfermedades u otras complicaciones de origen infeccioso.

(1) Para nuestras experiencias, hemos utilizado HUBERMICINA de los Laboratorios Hubber, S. L., cuya presentación la efectúan en *Simple*, *Normal* y *Fuerte*.

En dos casos de fiebre tifoidea, al cloramfenicol por vía oral hemos asociado gamma globulina a la dosis de 250 mgrs. (4 veces) a días alternos, y luego, al remitir la fiebre, 2 semanales.

Las frecuentes amigdalitis agudas y las afecciones sépticas rino-faríngeas han cedido, como era de esperar con notable rapidez y sin complicaciones.

Atendiendo a lo por nosotros vivido, podemos afirmar que la gamma globulina potencia la eficacia de la cura antibiótica. En los pro-

cesos gripales logramos con la misma una acción directa sobre el virus a cargo de la gamma globulina, mientras que la penicilina y la dihidroestreptomina actúan sobre los gérmenes asociados, causa de las complicaciones. En los sujetos añosos su utilidad es in-contrastable, a causa de su bajo nivel inmunitario y dificultad para fabricar anticuerpos. En los mismos la proteínoterapia parenteral surte poco efecto. Recordemos que las gamma globulinas confieren una inmunidad pasiva.