

LA INMUNOGLOBULINA HUMANA EN LA PROFILAXIS ¹

Dr. T. M. Pollock ²

La inmunoglobulina humana contiene anticuerpos contra enfermedades infecciosas, neutraliza toxinas y evita enfermedades víricas. Entre otros, su uso ha resultado útil en el tratamiento de madres gestantes, recién nacidos y niños prematuros expuestos a la varicela.

Generalidades

Terminología

En 1964 la Organización Mundial de la Salud uniformó la nomenclatura de la inmunoglobulina humana, y las recomendaciones de la OMS, que diferían de la terminología popular, son ahora comúnmente aceptadas (1). En la actualidad las preparaciones hechas a base de mezclas de plasma humano de donadores normales se designan "inmunoglobulina humana normal" en lugar de "gammaglobulina", "gammaglobulina normal" o "seroglobulina inmune", etc. La denominación genérica de material que contiene mayores cantidades de un anticuerpo especificado es "inmunoglobulina humana específica". Cada tipo se designa con la expresión "inmunoglobulina humana anti . . ." seguida del nombre del antígeno. (Por ejemplo, la inmunoglobulina donada después de la vacunación antivariólica recibe el nombre de "inmunoglobulina humana antivacuna"). Estas expresiones sustituyen otras tales como "gammaglobulina hiperinmune" o "gammaglobulina de convaleciente". En este artículo se emplea la terminología de la OMS.

Descripción

La inmunoglobulina humana es la fracción del plasma sanguíneo que contiene los anti-

cuerpos contra enfermedades infecciosas. Las preparaciones empleadas en medicina se producen a base de plasma humano por fraccionamiento con solventes orgánicos o, con menos frecuencia, por precipitación, y contienen sobre todo anticuerpos IgG originariamente presentes en el plasma. En una solución de 15-16 g/100 ml la concentración de estos anticuerpos es de 10 a 20 veces mayor. Cuando se distribuye en ampollas, la inmunoglobulina de sangre de donadores es un líquido incoloro ligeramente opalescente; las preparaciones con sangre de la placenta muestran un tono parduzco. La inmunoglobulina se utiliza en general para proteger a los contactos contra ciertas enfermedades víricas, evitar infecciones en el caso de algunos síndromes de deficiencia de anticuerpos y prevenir (o tratar) el tétanos, como alternativa de los sueros animales.

El plasma con que se prepara la inmunoglobulina se obtiene de sangre de donadores y a veces de sangre placentaria. Los anticuerpos que determinan la eficacia de cada lote se derivan de infecciones anteriores o de inmunizaciones que varían de un donador a otro. Por consiguiente, con el fin de asegurarse de que el contenido de anticuerpos de cada lote sea lo más uniforme posible, se preparan mezclas de sangre de numerosos donadores, por lo común no menos de 1,000, y en la práctica probablemente se observa una uniformidad considerable en cuanto al valor terapéutico de los diferentes brotes (2). Con el plasma

¹ Este es el 13° artículo en español de la serie que se publicó en inglés en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969. Se reproduce aquí con la autorización de dicha revista. El primer artículo apareció en el *Bollettin* de noviembre de 1972.

² Laboratorio de Investigaciones Epidemiológicas, Servicio de Laboratorios de Salud Pública, Londres.

de donadores convalcientes o de otros recién inmunizados se elaboran preparaciones que contienen grandes cantidades de anticuerpos contra enfermedades específicas; por razones obvias se pueden preparar inmunoglobulinas específicas de mezclas constituidas por menos de 1,000 donaciones.

Smith (3) describe la aplicación de la inmunoglobulina en la medicina clínica. Hay cuatro clases principales de inmunoglobulina, pero la preparada para prevenir infecciones consiste casi totalmente en IgG, cuya función principal es neutralizar las toxinas y los virus; y contiene poca o ninguna IgM, que está relacionada con la lisis de las bacterias. Por lo tanto, cabe esperar que las preparaciones de inmunoglobulinas sean de utilidad para neutralizar las toxinas y prevenir o atenuar enfermedades víricas, pero en cambio son mucho menores las probabilidades de protección contra infecciones bacterianas.

Magnusson y Kallings (4) han descrito los anticuerpos presentes en preparaciones de inmunoglobulinas derivadas de donadores en Escandinavia, Irlanda y Bulgaria. Todas estas preparaciones contenían anticuerpos contra la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis epidémica, el herpes simplex, la influenza A, y el virus de vacuna, así como contra el citomegalovirus. También se observó la presencia de anticuerpos contra algunos tipos de adenovirus y de virus ECHO y Cocksackie. Evidentemente las preparaciones ensayadas mostraron su posible utilidad para prevenir una gran variedad de enfermedades víricas. La antitoxina tetánica y la diftérica también estaban presentes, la primera de ellas en una proporción mucho mayor pero, como cabría esperar de la ausencia de IgM, los anticuerpos contra las bacterias eran menos manifiestos. Se observó la presencia de antiestreplocina O y antitoxina estafilocócica, en las proporciones previstas para la población general.

Administración y disponibilidad de inmunoglobulinas

La inmunoglobulina humana casi siempre se administra por vía intramuscular. Raramente se observan reacciones, salvo una ligera molestia en el punto de la inyección, y si bien pueden manifestarse anticuerpos contra el material inyectado, se desconoce su importancia clínica. Sin embargo, la administración por vía intravenosa de inmunoglobulina preparada para uso intramuscular puede provocar reacción, con síntomas de taquicardia y ahogo, enrojecimiento facial, sensación de presión en el tórax y dolor en el costado. También pueden manifestarse escalofríos, fiebre, palidez y malestar (2). Se considera que estas reacciones se deben a la acción anti-complementaria de las moléculas de los agregados de inmunoglobulinas (5).

Si bien la experiencia ha demostrado, en general, que las dosis de inmunoglobulina recomendadas para diversas condiciones son eficaces, la mayor parte de los estudios necesarios para determinar la dosis óptima no han sido todavía realizados. La OMS (5) recomienda que la dosis se exprese en función de unidades internacionales (u.i.) para los anticuerpos respecto a los cuales existe un patrón internacional. En cambio, para los que no existe este patrón, la dosis se debe expresar en cantidad de una solución de inmunoglobulina de 15-16 g/100 ml o alternativamente, en mg de inmunoglobulina.

En algunos países los fabricantes comerciales preparan inmunoglobulina. En Inglaterra, aunque se importa para la venta algún material de esta clase, casi toda la inmunoglobulina de empleo común procede del Ministerio de Salud, el cual recientemente ha publicado recomendaciones para el empleo de esta sustancia (6). En Inglaterra, la mayor parte de esta inmunoglobulina se prepara en el Laboratorio de Productos Sanguíneos, Instituto Lister de Medicina Preventiva, y en Escocia, en el

Centro Regional de Transfusiones de Sangre, Edimburgo.

Rubéola

En la mayoría de las preparaciones de inmunoglobulina humana normal el anticuerpo de rubéola está presente en cantidades considerables, y esta inmunoglobulina se viene utilizando desde hace muchos años para evitar la enfermedad durante el embarazo. Por lo común se administra la inmunoglobulina a la mujer que en los cuatro primeros meses de la gestación queda expuesta a un caso de rubéola, con la esperanza de evitar la infección del feto y las subsiguientes malformaciones congénitas, abortos y nacimientos muertos. A pesar de la amplia y prolongada experiencia en el empleo de la inmunoglobulina en esas circunstancias, surgen serias dudas acerca de su valor, escepticismo que se ha intensificado con los estudios biológicos y serológicos llevados a cabo después del aislamiento del virus de la rubéola en 1962.

La información procedente de varias fuentes sugiere que en ciertas circunstancias la inmunoglobulina normal confiere protección contra la rubéola. Brody, Sever y Schiff (7), quienes administraron 0.55 ml/kg de peso corporal a unos niños durante una epidemia ocurrida en Alaska, informaron que el 44% de esos niños se infectaron, en comparación con el 86% que pertenecía al grupo testigo. Durante una epidemia de la enfermedad ocurrida en Nueva Inglaterra, no se infectaron clínicamente los niños agammaglobulinémicos que recibieron dosis corrientes de inmunoglobulina. En la misma epidemia se observaron dos casos en los que todos los compañeros de clase de un niño no tratado manifestaron síntomas. En Taiwan, la incidencia de rubéola en niños que recibieron inmunoglobulina durante una epidemia de rubéola fue un 70% menor que la registrada entre los que no fueron inoculados (es curioso el hecho de que la inmunoglobulina preparada

con material de convalecientes resultó ineficaz) (8). Houser y Schalet (9) dieron cuenta de una reducción de la incidencia de rubéola entre el personal militar inoculado, en comparación con el que no recibió ninguna inoculación. Asimismo, los experimentos realizados por Krugman y Ward (10) revelaron que la inmunoglobulina reducía las probabilidades de ataque en las personas expuestas a la rubéola. Miller, Dowd, Rytel, Miller y Pierce (11), quienes utilizaron varias dosis de inmunoglobulina, observaron que la dosis de 0.0613 ml o mayor por 0.450 kg de peso corporal reducía la incidencia de la infección aproximadamente en el 75% de los reclutas, en comparación con un grupo testigo. Sin embargo, por las circunstancias especiales en que se hicieron las observaciones, es posible que la inmunoglobulina se administrara antes de la infección; en cambio, las mujeres en contacto con la enfermedad en el hogar suelen recibir la inmunoglobulina después de la infección. El caso de la rubéola puede ser infeccioso una semana antes de que aparezca la erupción y, por consiguiente, los contactos maternos susceptibles probablemente se infectarán antes de que se advierta la necesidad de administrar inmunoglobulina.

Son muy pocas las pruebas convincentes de la eficacia de la inmunoglobulina administrada a embarazadas que han estado en contacto con la rubéola en el hogar. En los E.U.A., Sever, Nelson y Gilkeson (12) observaron una incidencia menor de rubéola entre mujeres gestantes que habían recibido de 15 a 20 ml de inmunoglobulina a los cinco días después del contacto, en comparación con mujeres que no fueron inoculadas. Ahora bien, estos datos se basan en observaciones efectuadas durante una epidemia de rubéola, y no en un ensayo clínico previamente organizado. En estas circunstancias es difícil saber con seguridad si los grupos tratados y no tratados eran similares en cuanto a susceptibilidad y exposición, y si las comparaciones de la incidencia de

rubéola entre los grupos eran totalmente válidas. Además, las titulaciones de anticuerpos de muestras de suero obtenidas de mujeres tratadas y sin tratar no indica que la inmunoglobulina evitó la infección por virus de rubéola. McDonald y Peckham (13) realizaron una encuesta en 30,000 mujeres gestantes del Reino Unido expuestas a la rubéola que recibieron 750 ó 1,500 mg de inmunoglobulina, e informaron de una baja incidencia de la enfermedad en las mujeres tratadas. No obstante, se sabe (14) que, aun en ausencia de la inmunoglobulina, la incidencia en las embarazadas después de la exposición a la rubéola en el hogar probablemente será baja porque cuando se llega a la edad de concebir, solo de 5 a 20% de las mujeres del Reino Unido son susceptibles a la rubéola.

Las indicaciones contrarias a la eficacia de la inmunoglobulina en el embarazo son más espectaculares. No se observó protección alguna en dos investigaciones, cada una de las cuales incluía un grupo testigo y había sido realizada en circunstancias semejantes a las situaciones en que suele administrarse inmunoglobulina a las gestantes expuestas. Green, Balsamo, Giles, Krugman y Mirick (15) inocularon a 20 niños con virus de rubéola. Doce de estos recibieron 0.12 ml de inmunoglobulina/0.450 kg de peso corporal, seis de ellos 24 horas antes de la inoculación y seis a las 72 horas de la inoculación. A los ocho restantes no se les administró inmunoglobulina. La inmunoglobulina no confirió protección alguna contra la rubéola. Se obtuvieron resultados análogos en otro experimento en que se administró inmunoglobulina media hora antes de aplicar virus de rubéola por aspersión nasofaríngea. En otros experimentos se expusieron unos niños al contacto con enfermos de rubéola, y al cabo de 24 horas se les administró inmunoglobulina; estos niños tampoco quedaron protegidos. Indudablemente, los resultados de este experimento no sugieren que, en la dosis empleada, la inmunoglobulina vaya a

prevenir la infección por rubéola en los contactos familiares.

El Servicio de Laboratorios de Salud Pública (16) aportó datos sobre la ineficacia de la inmunoglobulina en mujeres gestantes expuestas a la rubéola en el hogar, en circunstancias normales de la práctica médica. En una investigación más amplia se determinó, mediante el examen serológico, la susceptibilidad de cada una de las mujeres que estuvieron en contacto con la rubéola en el hogar durante el embarazo, y se confirmó la exposición mediante la identificación del virus de la rubéola en el caso índice. Todas las mujeres recibieron sistemáticamente 750 mg de inmunoglobulina, administrada por el médico de la familia, y sin embargo, cuatro quintas partes de las mujeres susceptibles expuestas a un caso confirmado de rubéola en el hogar contrajeron la infección. En esta investigación estaba incluido un pequeño grupo testigo de mujeres susceptibles, todas las cuales habían estado en contacto con un caso familiar confirmado pero que no estaban embarazadas y no recibieron inmunoglobulina; la proporción de estas mujeres que manifestaron la infección fue aproximadamente la misma que en el caso de las que recibieron inmunoglobulina. Si bien el número de sujetos de esta comparación era reducido, los resultados no indican que la inmunoglobulina evite la rubéola en las mujeres gestantes expuestas. Se ignora si una dosis mucho más fuerte sería eficaz.

Pero cualquiera que fuese la eficacia de estas dosis mayores, el empleo sistemático de la inmunoglobulina para todas las mujeres gestantes que han estado en contacto con casos de la enfermedad tiene dos grandes inconvenientes. En primer lugar, es limitada la proporción de mujeres susceptibles que requiere protección. La inmunoglobulina resulta costosa y, a menos que el tratamiento se administre exclusivamente a las mujeres susceptibles según las pruebas previas para determinar los anticuerpos, se administrarán innecesariamente grandes cantidades de in-

munoglobulina. El segundo inconveniente es la frecuencia con que la infección de rubéola no se manifiesta abiertamente (16, 17). Así pues, la ausencia de los síntomas de rubéola en las mujeres inoculadas con inmunoglobulina no supone ninguna garantía de protección contra la viremia y los daños fetales. Por consiguiente, aunque se administrara inmunoglobulina, la información actual sugiere la necesidad de proceder a una prueba serológica preliminar para determinar la presencia de anticuerpos; y en las mujeres que resulten susceptibles debe comprobarse la posibilidad de una infección asintomática mediante una segunda prueba en el término de cuatro a seis semanas.

Hepatitis infecciosa

Stokes y Neefe en 1945 (18) informaron de la eficacia de la inmunoglobulina contra la hepatitis infecciosa, información que ha sido confirmada repetidas veces. Durante un brote de esta enfermedad, ocurrido en Maine, Ashley (19) observó que la tasa de ataque secundario en familias que recibieron inmunoglobulina fue solo de 0.6%, en contraste con la de 15.2% registrada en las que no recibieron tratamiento. Krugman (20) administró inmunoglobulina a 635 niños recién ingresados en una institución mental en que la hepatitis infecciosa era endémica; durante los seis meses subsiguientes a la inoculación solo ocurrió un caso de ictericia en el grupo tratado, en comparación con 31 registrados en el grupo testigo que no recibió tratamiento. En un extenso ensayo realizado en escuelas, guarderías infantiles y hospitales mentales del Reino Unido, solo ocurrieron 18 casos de hepatitis infecciosa con ictericia entre los contactos que recibieron inmunoglobulina pero, en cambio, en un número similar de contactos que no fueron inoculados los casos ascendieron a 60 (21).

Al parecer, la duración de la protección varía según la dosis. Krugman (20) dio cuenta de que 0.02 ml \times 0.450 kg de peso corporal conferirían protección durante cuatro

meses, en cambio con 0.06 ml \times 0.450 kg se obtenía una protección de seis meses. Pollock y Reid (22) observaron que una sola dosis de 750 mg de inmunoglobulina británica protegía durante seis meses a adultos jóvenes. La OMS recomienda una dosis de 0.02–0.04 ml de una solución de 16 g/100 ml \times kg de peso corporal para los contactos familiares y de 0.06 a 0.12 ml por kg cuando se desea una protección de seis meses. El Centro para el Control de Enfermedades (23) recomienda la siguiente escala simplificada de dosis para los viajeros.

<i>Peso de la persona (kg)</i>	<i>Viajes cortos (1 ó 2 meses). Dosis (ml)</i>	<i>Viajes prolongados o residencia (3 a 6 meses). Dosis (ml)</i>
Hasta 22.5	0.5	1.0
De 22.5 a 45	1.0	2.5
Más de 45	2.0	5.0

La inmunoglobulina no parece conferir protección cuando se administra en las fases tardías del período de incubación (21, 24) y al parecer evita las manifestaciones clínicas de hepatitis infecciosa en lugar de detener la infección. A juzgar por las pruebas de la función hepática, la hepatitis puede ser tan común en las personas tratadas como en las que no han recibido tratamiento (20).

La investigación del Servicio de Laboratorios de Salud Pública (21) indicó que la profilaxis contra la hepatitis infecciosa debería reducirse a las guarderías infantiles, instituciones mentales y otros casos en que el riesgo de propagación sea considerable. Este riesgo no suele ser apreciable en las escuelas diurnas, y solo los expuestos a un caso necesitan protección. El Centro para el Control de Enfermedades (23) recomendó la inoculación de los contactos familiares. Se ha demostrado que una sola dosis de inmunoglobulina protege a los viajeros de Inglaterra (22) y las personas que van a viajar deberían recibir inmunoglobulina si se dirigen a países donde el riesgo de infección es mayor que el que existe en Europa occidental o en los E.U.A. Entre estos lugares

figuran la India, Africa, Sudamérica, zonas del Pacífico y el medio rural de México, pero no se incluye Norte América, Canadá, Islas del Caribe, México urbano, Australia, Japón y Nueva Zelanda (23).

Hepatitis consecutiva a la transfusión de sangre

La manifestación de hepatitis después de una transfusión constituye un problema grave. Es posible que la incidencia sea de uno a tres casos por mil donantes y tal vez mucho mayor en ciertas situaciones. Los informes sobre la mortalidad entre personas hospitalizadas indican que esta varía considerablemente desde 0.9% hasta 27.5% (5). El riesgo puede ser considerable para los enfermos y el personal que presta servicio en unidades de diálisis renal. Una encuesta realizada en los E.U.A. reveló que el personal de las unidades de diálisis renal para enfermos crónicos acusaba una incidencia de hepatitis de 2.8%, y que entre los enfermos la proporción llegaba a 5.2% (25). Eastwood, Curtis, Wing y de Wardener (26) han descrito la manifestación de hepatitis infecciosa entre enfermos sometidos a hemodiálisis de mantenimiento. Desde agosto de 1966 hasta abril de 1967, 14 de 27 enfermos contrajeron hepatitis. Ocho de los ataques fueron anictéricos, tres de los cuales eran asintomáticos. No se registraron casos entre el personal de mantenimiento, al que se administró 750 mg de inmunoglobulina a intervalos de tres meses.

No se ha definido todavía con precisión el valor de la inmunoglobulina en la hepatitis relacionada con las transfusiones. Grossman, Stewart y Stokes (27) informaron que en heridos de guerra que habían recibido una transfusión de sangre se observó una incidencia de ictericia de 11.5% cuando no se les había administrado inmunoglobulina, pero la cifra fue solo de 2.9% en los que recibieron 10 ml de inmunoglobulina.

Stokes, Blanchard, Neefe, Gellis y Wade (28) hallaron que 10 ml de inmunoglobulina

protegían muy poco a los heridos de guerra que habían recibido una transfusión, pero en cambio la protección era considerable si la dosis se repetía al cabo de 30 días. Mirick, Ward y McCollum (29) informaron que aproximadamente el 1.6% de los pacientes sometidos a transfusiones de sangre manifestaron ictericia después de la administración de dos dosis de 10 ml de inmunoglobulina, en comparación con el 4% de los que no fueron tratados. Sin embargo, Holland, Rubinson, Morrow y Schmidt (30) informaron que la administración de inmunoglobulina antes de la cirugía de corazón abierto, y después de transcurrido un mes no protegía contra las hepatitis ictericas postransfusionales. Ocurrieron 11 casos en 84 pacientes tratados y seis en 83 que constituían el grupo testigo.

En general, no se considera que debe administrarse sistemáticamente inmunoglobulina a los pacientes que requieren transfusiones, pero se ha sugerido que debe tenerse en cuenta esta medida para ciertos casos, entre ellos las personas afectadas por enfermedades crónicas, especialmente los ancianos, las mujeres gestantes y los individuos que reciben transfusiones múltiples.

Sarampión

Durante más de 20 años se ha venido empleando la inmunoglobulina para prevenir o atenuar el sarampión en los contactos (31). A pesar de la supresión de los síntomas, la infección puede ir seguida de la manifestación de anticuerpos, y los contactos que reciben inmunoglobulina quedan protegidos contra la exposición posterior a la enfermedad (32). La Organización Mundial de la Salud (5) recomienda que la inmunoglobulina antisarampión contenga por lo menos 50 u.i. de anticuerpos por ml. La dosis empleada para cada paciente depende de que se trate de suprimir totalmente los síntomas o solo de modificar el ataque con la esperanza de producir inmunidad activa. Para este último caso la dosis debe ser de

0.04 ml/kg de peso corporal, pero para prevenir los síntomas hay que emplear una dosis más fuerte (0.2 ml/kg). Si el niño goza de salud, esta cantidad basta para modificar los síntomas. Por lo común la dosis más fuerte se reserva para los niños pequeños debilitados. El Ministerio de Salud aconseja el uso de una escala simplificada de dosis (6): a) para la atenuación, en todas las edades, 250 mg, y b) para la prevención en menores de un año, 250 mg; de un año a dos, 500 mg; de tres años en adelante, 750 mg.

En fechas más recientes se ha empleado la inmunoglobulina para modificar las reacciones a la vacuna antisarampionosa viva. Por ejemplo, en un grupo de niños, una vacuna que contenía cepa Edmonston B de Enders provocó fiebre en el 30% de los niños y erupción cutánea en el 50%, en cambio, en los que recibieron inmunoglobulina la proporción fue de 15 y 12%, respectivamente. Si la vacuna contiene una cepa vírica más atenuada, las reacciones pueden evitarse casi totalmente (20). Para suprimir las reacciones basta con una pequeña cantidad de inmunoglobulina, y la dosis comúnmente recomendada es la de 0.01 ó 0.02 ml/0.450 kg de peso corporal. En Inglaterra se prepara inmunoglobulina normal para reducir las reacciones a la vacuna antisarampionosa especialmente envasada para que la distribuyan las autoridades locales de salud.

Viruela

La inmunoglobulina antivacuna casi siempre se prepara con sangre de donadores vacunados unas semanas antes, pero puede también producirse con sangre de convalecientes. En el primer caso se trata del anticuerpo contra el virus vacunal y en el segundo contra el de la viruela. En Inglaterra la inmunoglobulina se obtiene de reclutas vacunados. La OMS recomienda que la inmunoglobulina antivacuna contenga por lo menos 500 u.i. de anticuerpos por ml (5).

La inmunoglobulina antivacuna se emplea para proteger a los individuos que han estado en contacto con la viruela y para prevenir y tratar ciertas complicaciones de la vacunación antivariólica. Kempe, Berge y England (33) han examinado las indicaciones para el empleo de inmunoglobulina y su justificación.

Puede ocurrir que los contactos que reciban vacuna antivariólica no adquieran inmunidad activa con la rapidez suficiente y por eso conviene ofrecerles protección inmediata mediante la administración de inmunoglobulina antivacuna en el plazo de 12 a 24 horas después de la vacunación. Kempe *et al.* (33) han aportado datos importantes del valor de este procedimiento, a base de una comparación de la incidencia de viruela registrada entre contactos que solo recibieron vacunas con los que, además de esta, recibieron también inmunoglobulina.

Profilaxis de las complicaciones de la vacunación antivariólica

Eczema posvacunal

La vacunación antivariólica sistemática resulta contraindicada en niños que padecen de eczema, pero cuando es indispensable administrar la vacuna, la OMS (5) recomienda 2 ml de inmunoglobulina antivacuna al mismo tiempo que la vacuna, pero en lugares anatómicos distintos. La inmunoglobulina también está indicada para los niños eczematosos accidentalmente expuestos a la vaccinia.

Encefalitis posvacunal

Una investigación realizada por Nanning (34) indicó que la inmunoglobulina antivacuna administrada al mismo tiempo que la vacuna antivariólica reduce el riesgo de encefalitis. En los Países Bajos se inocularon a más de 53,000 reclutas con 2 ml de una solución de inmunoglobulina antivacuna de 16 g/100 ml; un grupo similar de reclutas no inoculados sirvió de testigo. Entre estos

últimos se registraron 13 casos de encefalitis, en comparación con tres en el grupo tratado. A pesar de este resultado favorable, la incidencia de encefalitis es tan reducida que solo se recomienda el empleo sistemático de inmunoglobulina en los países en que esa incidencia de encefalitis suele ser extraordinariamente elevada (5). Se desconoce el valor de la inmunoglobulina para tratamiento de la encefalitis posvacunal.

Tratamiento de las complicaciones de la vacunación antivariólica

La inmunoglobulina antivacuna se emplea para tratar el eczema posvacunal, vacuna generalizada y vaccinia progresiva. Es difícil evaluar los resultados del tratamiento, pero la mayoría de los informes del Servicio de Laboratorios de Salud Pública sugieren que la inmunoglobulina antivacuna suele ser rápidamente eficaz. Esta eficacia puede ser debida a que algunas complicaciones se relacionan con la demora de la respuesta de anticuerpos después de la vacunación (33). En el Reino Unido se recomienda la dosis de 500 mg para los niños menores de un año; de 1,000 mg para los de un año a seis; de 1,500 mg para los de 7 a 14, y de 2,000 mg para los adolescentes y adultos.

Otras enfermedades víricas

Varicela

Un estudio realizado por Ross (35) ha demostrado que la gravedad de la varicela puede modificarse mediante la administración de inmunoglobulina normal, si bien el ataque no puede ser totalmente evitado. Ross comparó la gravedad de los síntomas observados en 242 niños inoculados con otros 209 que sirvieron de testigo. La reducción de la gravedad de los síntomas prodrómicos, fiebre y erupción cutánea, dependía directamente de la dosis empleada. Con dosis de 0.1 ml/0.450 kg de peso corporal se observó cierta mejora, pero las de 0.6 ml/0.450 kg resultaron más eficaces.

Por lo común no es necesario proteger

a los niños sanos contra la varicela. El tratamiento de inmunoglobulina debe reservarse para los recién nacidos y prematuros, niños débiles menores de seis meses y niños tratados con esteroides o que padecen discrasias sanguíneas, todos ellos expuestos a la enfermedad.

Los adultos expuestos a un riesgo especial deben también recibir inmunoglobulina a la mayor brevedad posible, y la dosis que se recomienda es de 0.4–1.0 ml × kg de peso corporal. También se emplea para la profilaxis de la varicela inmunoglobulina antivariólica obtenida de donadores convalecientes. Las cantidades disponibles son necesariamente pequeñas. En Inglaterra se recomienda la dosis de 500 mg para los niños menores de un año, 1,000 mg para los de uno a siete años y 1,500 mg para los de siete años o más. Probablemente la inmunoglobulina de donadores convalecientes es por lo menos tan eficaz como la inmunoglobulina normal para la profilaxis de la varicela, pero la eficacia relativa de las dos preparaciones no se ha determinado todavía en ensayos prácticos.

Parotiditis

La inmunoglobulina antiparotiditis no se emplea comúnmente, y las indicaciones de su utilidad son contradictorias. Gellis, McGuinness y Peters (36) administraron 20 ml de inmunoglobulina de suero de convalecientes a casos de parotiditis en el plazo máximo de 24 horas después del comienzo de la enfermedad; el 7.8% de los pacientes tratados manifestaron orquitis, en comparación con el 27.4% del grupo que no recibió tratamiento. Por otro lado, Reed, Brown, Merrick, Sever y Feltz (37) no hallaron mayores diferencias en la incidencia de la enfermedad entre los contactos tratados y no tratados, ni tampoco se redujo la incidencia en el grupo que recibió tratamiento. En Inglaterra, la inmunoglobulina normal de donantes contiene apreciables cantidades de anticuerpos contra la parotiditis (38)

pero hasta la fecha no se ha determinado su valor.

Influenza

La profilaxis de la influenza mediante el empleo de inmunoglobulina ha sido investigada pero hasta el momento no se ha demostrado un firme efecto beneficioso. No se recomienda la inmunoglobulina para la prevención y tratamiento de la influenza u otras infecciones víricas de las vías respiratorias (5).

Poliomielitis

En los E.U.A., la inmunoglobulina se utilizó en gran escala para prevenir la poliomiélitis durante 1953, al parecer sin afectar la frecuencia o gravedad de la enfermedad (39). Un análisis posterior de los resultados sugirió que podría obtenerse cierta protección (40). En efecto, cabe esperar alguna protección, pero la introducción de vacunas antipoliomielíticas eficaces ha eliminado prácticamente la necesidad de emplear otros agentes profilácticos (2).

Rabia

Los experimentos efectuados en animales han sugerido la posible utilidad de la inmunoglobulina antirrabia para conferir inmunidad pasiva rápida si se administra junto con la vacuna, posibilidad que requiere investigación más detenida en el hombre (5).

Niños prematuros

Los niveles de inmunoglobulina en niños cuyo período de gestación no exceda de 32 semanas pueden estar fuera de los límites de seguridad (100 mg/100 ml) en algún momento durante los primeros seis meses de vida extrauterina, y la inmunoglobulina normal puede conferir cierta protección contra las infecciones. Amer, Ott, Ibbott, O'Brien y Kempe (41) trataron a un grupo de 237 niños prematuros y utilizaron como testigo otro grupo que no recibió trata-

miento. La incidencia total de infecciones resultó menor en los niños inoculados que en los del grupo testigo durante los 12 primeros meses de vida, pero muchos de los niños no fueron objeto de observación durante todo el período. Además, la tasa de mortalidad no se redujo. Hobbs y Davis (42) hallaron que una dosis de 250 mg disminuía la mortalidad entre los niños tratados, en comparación con los que no recibieron tratamiento, y recomendaron ensayos en mayor escala con los testigos correspondientes.

Síndromes de deficiencia de anticuerpos

Los síndromes de hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia se caracterizan por la incapacidad de sintetizar anticuerpos, manifestada por una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. En general, estos pacientes son especialmente susceptibles a las bacterias grampositivas, pero también aumenta su susceptibilidad a las infecciones gramnegativas. Las infecciones víricas recurrentes no constituyen una característica de estos síndromes, pero puede observarse una mayor susceptibilidad al agente que causa la hepatitis infecciosa (43).

El objetivo inmediato del tratamiento de inmunoglobulina es el de aumentar a 200 mg/100 ml el nivel en el suero y mantenerlo (2). La dosis de inmunoglobulina recomendada por la OMS (5) es de 1.2-1.8 ml/kg de peso corporal por lo menos una vez al mes. En algunos pacientes que han recibido inyecciones mensuales durante 13 años no se ha observado reacción adversa alguna (2). Al parecer el tratamiento es eficaz en la mayoría de los casos (2, 43), pero no protege necesariamente contra las infecciones crónicas de las vías respiratorias y gastrointestinales (5). La linfopenia familiar y la agammaglobulinemia del tipo suizo no responden al tratamiento sucedáneo de inmunoglobulina. Esta sustancia no es indicada cuando la agammaglobulinemia o la hipogammaglobulinemia se debe a un au-

mento del catabolismo o la pérdida de inmunoglobulina por la orina (5).

Enfermedades bacterianas

La inmunoglobulina antitétanos es preferible a la antitoxina heteróloga porque está exenta de reacciones serológicas. En general, se considera protectora la concentración en suero de antitoxina tetánica de 0.01–0.05 u.i./ml, y esta protección puede mantenerse durante tres o cuatro semanas mediante una sola inyección de inmunoglobulina antitética que consista en 250–500 u.i. de antitoxina tetánica (44).

A veces se administra inmunoglobulina normal a enfermos de leucemia para reducir las infecciones, pero es difícil evaluar los resultados porque la inmunoglobulina va acompañada de antibióticos y transfusiones de sangre. Bodey, Nies, Mohberg y Freireich (45), obtuvieron resultados muy poco alentadores en un ensayo en que administraron inmunoglobulina y antibióticos por vía intravenosa a ciertos pacientes y solo antibióticos a otros. Johnson (46) observó en experimentos en animales que la inmunoglobulina producía una mejora asombrosa en las quemaduras infectadas. Para evaluar la eficacia en el hombre se requieren estudios bajo control.

Se puede preparar inmunoglobulina antiptussis procedente de donadores inmunizados contra esa enfermedad, pero no se dispone de ningún informe reciente sobre su empleo, y su eficacia está en duda.

Resumen

La inmunoglobulina humana procede de plasma humano, y contiene los anticuerpos contra enfermedades infecciosas. Para su uso general se prepara con mezclas de sueros de donadores normales. Cuando la inmunoglobulina va destinada a una sola enfermedad se utiliza de convaleciente o de donadores

recién vacunados cuyo plasma contiene grandes cantidades de los anticuerpos específicos requeridos. La inmunoglobulina contiene principalmente IgG y se emplea sobre todo para neutralizar las toxinas o evitar enfermedades víricas. Se administra por vía intramuscular, y las reacciones son raras. Se ha demostrado el valor de la inmunoglobulina para prevenir la hepatitis infecciosa y también para evitar y atenuar el sarampión. Probablemente confiere protección contra la rubéola si se administra antes de que ocurra la infección, pero aunque se emplea comúnmente para prevenir malformaciones fetales entre los contactos maternos de la enfermedad, su valor para este fin suscita ciertas dudas. La inmunoglobulina puede modificar la varicela y resulta útil para los recién nacidos y los niños prematuros y debilitados que han estado expuestos a la enfermedad, así como los contactos infantiles que reciben tratamiento de esteroides o que sufren de trastornos de la sangre. La inmunoglobulina antivacuna se emplea comúnmente para prevenir y tratar las complicaciones de la vacuna antivariólica, pero su valor para prevenir la parotiditis no se conoce bien todavía y su utilidad para evitar la influenza o la poliomielitis resulta insignificante. No suele recomendarse para las enfermedades bacterianas, pero la antitoxina tetánica humana es preferible a la antitoxina heteróloga porque no produce reacción.

Como tratamiento sucedáneo, la inmunoglobulina se emplea en el caso de niños prematuros que muestran bajos niveles de inmunoglobulina y para los casos de síndromes de deficiencia de anticuerpos. □

Agradecimiento

El autor hace constar su agradecimiento al Dr. W. d'A. Maycock por la ayuda y asesoramiento obtenidos en la preparación de este trabajo.

REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. *Bull WHO* 30:447, 1964.
- (2) Janeway, C. A. y F. S. Rosen. *New Engl J Med* 275:826, 1966.
- (3) Smith, R. T. *Pediatrics* (Springfield) 37: 822, 1966.
- (4) Magnusson, P. y L. O. Kallings. *Acta Path Microbiol Scand* 71:398, 1967.
- (5) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 327, 1966.
- (6) Ministry of Health Mon Bull Minist Health 26:160, 1967.
- (7) Brody, J. A.; J. L. Sever, y G. M. Schiff. *New Engl J Med* 272:127, 1965.
- (8) Grayston, J. T. y R. H. Watten. *New Engl J Med* 261:1145, 1959.
- (9) Houser, H. B. y N. Schalet. *Clin Res* 6:281, 1958 [Extracto].
- (10) Krugman, S. y R. Ward. *New Engl J Med* 259:16, 1958.
- (11) Miller, C. H.; J. M. Dowd, M. W. Rytel, L. F. Miller, y W. E. Pierce. *J Am Med Ass* 201:560, 1967.
- (12) Sever, J. L., K. B. Nelson, y M. R. Gilkeson. *Am J Dis Child* 110:395, 1965.
- (13) McDonald, J. C. y C. S. Peckham. *Br Med J* 3:633, 1967.
- (14) Public Health Laboratory Service. *Br Med J* 3:638, 1967.
- (15) Green, R. H., M. R. Balsamo, J. P. Giles, S. Krugman, y G. S. Mirick. *Am J Dis Child* 110:348, 1965.
- (16) Public Health Laboratory Service. *Br Med J* 3:203, 1968.
- (17) Dudgeon, J. A. *Archs Dis Child* 42:110, 1967.
- (18) Stokes, J., Jr. y J. R. Neefe. *JAMA* 127:144, 1945.
- (19) Ashley, A. *New Engl J Med* 250:412, 1954.
- (20) Krugman, S. *New Engl J Med* 269:195, 1963.
- (21) Public Health Laboratory Service. *Br Med J* 3:451, 1968.
- (22) Pollock, T. M. y D. Reid. *Lancet*, 1:281, 1969.
- (23) National Communicable Disease Center. *Morbidity and mortality*, vol. 17, p. 290. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Washington, D.C., 1968.
- (24) Stokes, J., Jr., J. A. Farquhar, M. E. Drake, R. B. Capps, C. S. Ward, Jr., y A. W. Kitts. *JAMA* 147:714, 1951.
- (25) National Communicable Disease Center *Hepatitis surveillance*. (Report No. 28) U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Washington, D.C., 1968.
- (26) Eastwood, J. B., J. R. Curtis, A. J. Wing, y H. E. de Wardener. *Ann Intern Med* 69: 59, 1968.
- (27) Grossman, E. B., S. G. Stewart, y J. Stokes. *JAMA* 129:991, 1945.
- (28) Stokes, J., Jr., M. Blanchard, J. R. Neefe, S. S. Gellis, y G. R. Wade. *JAMA* 138:336, 1948.
- (29) Mirick, G. S., R. Ward, y R. W. McCollum. *New Engl J Med* 273:59, 1965.
- (30) Holland, P. V., R. M. Rubinson, A. G. Morrow, y P. J. Schmidt, *JAMA* 196:471, 1966.
- (31) Stokes, J., Jr., E. P. Maris, y S. S. Gellis. *J Clin Invest* 23:531, 1944.
- (32) Black, F. L. y H. Yannet. *JAMA* 173:1183, 1960.
- (33) Kempe, C. H., T. O. Berge, y B. England. *Pediatrics*, (Springfield) 18:177, 1956.
- (34) Nanning, W. *Bull WHO* 27:317, 1962.
- (35) Ross, A. H. *New Engl J Med* 267:369, 1962.
- (36) Gellis, S. S., A. C. McGuinness, y M. Peters. *Am J Med Sci* 210:661, 1945.
- (37) Reed, D., G. Brown, R. Merrick, J. Sever, y E. Feltz. *JAMA* 199:967, 1967.
- (38) Perkins, F. T. (comunicación personal), 1968.
- (39) National Advisory Committee for Evaluation of Gamma Globulin. *JAMA* 154:1086, 1954.
- (40) Hammon, W. M., L. L. Coriell, E. H. Ludwig, R. M. McAllister, A. E. Greene, G. E. Sather, y P. F. Wehrle. *JAMA* 156:21, 1954.
- (41) Amer. J., E. Ott, F. A. Ibbott, D. O'Brien, y C. H. Kempe. *Pediatrics* (Springfield) 32:4, 1963.
- (42) Hobbs, J. R. y J. A. Davis. *Lancet*, 1:757, 1967.
- (43) Squire, J. R. *Proc R Soc Med* 55:393, 1962.
- (44) *Lancet* 2:482, 1966.
- (45) Bodey, G. P., Nies, N. R. Mohberg, N. R., y E. J. Freireich. *JAMA* 190:1099, 1964.
- (46) Johnson, J. E. *Proc Soc Exp Biol Med* 122: 584, 1966.

Human immunoglobulin in prophylaxis (Summary)

Human immunoglobulin is derived from human plasma and contains the antibodies to infectious disease. For general use it is prepared from pools of normal donors. Immuno-

globulin intended for a single disease only is derived from convalescent or recently vaccinated donors whose plasma contains large amounts of the specific antibody required.

Immunoglobulin mainly contains IgG and is mainly used to neutralize toxins or prevent viral diseases. It is given by intramuscular injection. Reactions are rare.

Immunoglobulin is of proved value in the prevention of infectious hepatitis, and in the prevention and attenuation of measles. It probably also confers protection against rubella if it is given before infection occurs, but although widely used to prevent foetal malformation among maternal contacts of rubella, its value for this purpose is in some doubt. Chickenpox can be modified by immunoglobulin and it is useful for newborn, premature and debilitated infant contacts of chickenpox and

for child contacts receiving treatment with steroids or who have blood disorders. Anti-vaccinal immunoglobulin is widely used to prevent and treat complications of smallpox vaccination, but its value in the prevention of mumps is still in doubt, and it has little place in the prevention of influenza or poliomyelitis. It is not usually recommended for bacterial diseases, but human tetanus antitoxin is preferable to heterologous antitoxin because of its freedom from reactions.

As replacement therapy, immunoglobulin is employed for premature infants in whom the immunoglobulin levels are low and for patients with antibody-deficiency syndromes.

A imunoglobulina humana em profilaxia (Resumo)

A imunoglobulina humana provém do plasma sanguíneo e contém os anticorpos das doenças infecciosas. Para uso geral, é preparada com material de bancos de doadores normais. A imunoglobulina a ser utilizada para determinada doença deve provir de doadores convalescentes ou recentemente vacinados cujo plasma contenha grandes quantidades do anticorpo necessário. A imunoglobulina contém principalmente IgG e é utilizada na neutralização de toxinas ou na prevenção das viroses. É aplicada em injeções intramusculares e suas reações são raras.

A imunoglobulina é de valor comprovado na prevenção da hepatite infecciosa, bem como na prevenção e atenuação do sarampo. Provavelmente confere também imunidade à rubéola, se aplicada antes que se instale a infecção. Embora amplamente usada para prevenir anomalias fetais no caso de que a gestante contraia a doença, seu valor neste caso é duvidoso. A imunoglobulina pode

modificar a catapora e é útil nos casos de contágio de crianças recém nascidas, prematuras e enfraquecidas, bem como nos casos de contágio de crianças que se submetem a tratamento com esteróides ou sofrem de distúrbios circulatórios. A imunoglobulina antivacínica é largamente utilizada na prevenção e tratamento das complicações decorrentes da vacinação antivariólica. Seu valor, entretanto, na prevenção da caxumba ainda é duvidoso e sua aplicação na prevenção da influenza ou da poliomielite tem pouco cabimento; nem sempre é recomendada para infecções bacterianas; a antitoxina tetânica do homem é preferível, porém, à antitoxina heteróloga, dado que aquela não provoca reações.

Como terapêutica de substituição a imunoglobulina é usada em crianças prematuras que apresentam baixos níveis de imunoglobulina e em pacientes que apresentam síndromes de carência de anticorpos.

L'immunoglobuline humaine en prophylaxie (Résumé)

L'immunoglobuline humaine provient du plasma humain et contient des anticorps de maladies infectieuses. Pour l'usage général, elle est préparée à partir d'une banque de sang de donneurs ordinaires. L'immunoglobuline destinée à une maladie seulement provient de donneurs convalescents ou vaccines récemment dont le plasma contient de grandes quantités des anticorps spécifiques nécessaires. L'immunoglobuline contient surtout de l'IgG et est employée au premier chef pour neutraliser les toxines ou pour prévenir des viroses. Elle est administrée par voie intramusculaire. Les réactions sont rares.

L'immunoglobuline est d'une valeur éprouvée dans la prévention de l'hépatite infectieuse, et dans la prévention et l'atténuation de la rougeole. En outre, elle confère probablement une protection contre la rubéole si elle est administrée avant que l'infection se produise; bien qu'elle soit employée à grande échelle pour prévenir la malformation foetale parmi les contacts maternels de rubéole, sa valeur semble douteuse. La varicelle peut être modifiée par l'immunoglobuline et elle est utile pour les enfants contacts de varicelle, nouveaux-nés, prématurés et débilités, et pour les enfants contacts qui subissent un traitement avec des

stéroïdes ou ont des troubles sanguins. L'immunoglobuline antivaccinale est largement employée dans le traitement et la prévention des complications entraînées par la vaccination antivariolique; toutefois, sa valeur dans la prévention de la parotidite épidémique est encore douteuse et elle ne convient guère dans la prévention de la grippe ou de la poliomyélite. D'une manière générale, elle n'est pas recom-

mandée pour les maladies bactériennes, mais l'antitoxine du tétanos humain est préférable à l'antitoxine hétérologue du fait qu'elle ne provoque pas de réactions.

Comme thérapeutique de remplacement, l'immunoglobuline est employée pour les enfants prématurés chez lesquels les niveaux d'immunoglobuline sont bas et pour les malades ayant des syndromes d'insuffisance d'anticorps.