Acta Pediatr Mex. 2013;34:319-322

Gammaglobulina. Aspectos históricos

Dra. Ana Luisa Rodríguez-Lozano

RESUMEN

Actualmente, el acceso y administración de la gammaglobulina no es una situación extraordinaria; sin embargo, el desarrollo de la molécula, como ahora la conocemos, ha sido un proceso largo y complicado. Desde el descubrimiento de las antitoxinas, por von Behring y Kitasato, y la primera evidencia de los anticuerpos, por Ehrlich, la gammaglobulina ha seguido un camino complicado, con el fin de proveer delicado con el fin de proveer a los pacientes de un producto efectivo y seguro. Un paso importante en la historia fue el descubrimiento de Bruton, cuando administró gammaglobulina a un niño de ocho años, con lo que disminuyeron el número y la gravedad de las infecciones. Curiosamente, en otro niño de 12 años, con púrpura trombocitopénica idiopática e hipogammaglobulinemia secundaria a los inmunosupresores, se observó un aumento dramático de la cuenta plaquetaria después de la administración de gammaglobulina, lo que dio como resultado la administración de ésta también en episodios autoinmunitarios desde 1980. Actualmente, en el mercado existen múltiples presentaciones: intravenosas, al 5, 10 y 20%, y subcutánea, al 16.5%, lo que ha mejorado significativamente el tiempo que los niños pasan en el hospital y, algunos de ellos, pueden beneficiarse de su administración subcutánea en casa.

Palabras clave: Gammaglobulina, historia.

ABSTRACT

Access and administration of gamma globulin is not an extraordinary situation nowadays, however the development of the molecule as we know it, has been long and complicated process, since the discovery of antitoxins, by von Behring and Kitasato and the first evidence of antibodies by Ehrlich, it has followed a complicated in order to provide in order to provide the patients an effective and secure product at the same time. A very important step in the history of gamma globulin was the discovery in 1952 by General Bruton when he administered gamma globulin to an 8 years old boy, thereby reducing his infectious processes. Curiously in a 12 years old patient with purpura and hypogammaglobulinemia secondary to immunosuppressive therapy, a dramatic increase in platelets was observed following the gamma globulin administration, resulting in the use of gamma globulin also in autoimmune phenomena, since 1980. Currently on the market exist intravenous presentations 5, 10 and 20% and subcutaneous 16.5%, which have improved significantly the time spent by children in hospital, and some of them benefit from home administration.

Key words: Gammaglobulin, history.

El acceso y la administración de la gammaglobulina no son hechos extraordinarios, si bien han sido, en el mejor de los casos, laboriosos y también resultado de casualidades afortunadas.

Reumatóloga pediatra, investigador médico. Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Ana Luisa Rodríguez-Lozano. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 DF. Tel: 10 84 09 00.

Recibido: julio, 2013
Aceptado: octubre, 2013

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Lozano AL. Gammaglobulina. Aspectos históricos. Acta Pediatr Mex 2013;34:319-322.

www.nietoeditores.com.mx

A continuación se realiza una reseña de la interesante historia del origen y uso de la gammaglobulina.

Los dos antecedentes indispensables antes de hablar de la gammaglobulina se describen a continuación: el primero se refiere a los estudios de Von Behring y Kitasato (discípulos de Koch), que en 1890 describieron las sustancias defensinas (antitoxinas) contra el tétanos y la difteria y su uso terapéutico para tratar a los niños con difteria.[1] El segundo, son los estudios de Paul Ehrlich, en 1891, quien descubrió que ciertos tóxicos vegetales generaban la formación de anticuerpos específicos. Este hecho fundamental sentó las bases científicas de la inmunización. Estos estudios fueron el sustento para iniciar la seroterapia contra la difteria.[2]

Posteriormente, Ehrlich, en 1897, publicó su teoría para la formación de los anticuerpos y las cadenas laterales.

En sus ilustraciones pintó las células con sus receptores y observó por primera vez la interacción de un anticuerpo con su antígeno en una célula.[2,3]

En 1935, McKhann y colaboradores[4] publicaron un estudio en el que preparaban extractos de placenta con el fin de purificar y concentrar el anticuerpo contra el sarampión y demostraron que el extracto, aunque menos activo, comparado con el extracto que contenía todas las globulinas, aún era eficaz en la prevención o modificación de la enfermedad. Este fue el primer antecedente del uso clínico de la gammaglobulina.

Los trabajos de Cohn y su grupo,[5,6] en 1940, reconocieron la extensa experiencia del uso de plasma en diversas afecciones médicas, como quemaduras, choque, profilaxis o en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas. Esos estudios tuvieron por objeto determinar cómo el plasma, fraccionándolo en sus componentes, podría usarse con el máximo efecto en el tratamiento de diversas enfermedades. Observaron que por medio de la electroforesis, diseñada por Tiselius, existían al menos seis componentes electroforéticos (Cuadro 1).

Anteriormente se había usado el plasma contra el sarampión, pero fue hasta que se fraccionó el plasma cuando se pudo disponer de una variedad de anticuerpos que reaccionaban con ciertos virus y bacterias. Fue entonces que se demostró que estas preparaciones concentradas de anticuerpos eran útiles contra enfermedades en las que el efecto atenuante, protector o curativo del plasma o suero humano producía mejoría en los pacientes.[7] Strokes y colaboradores[8] publicaron los resultados de dos estudios:

Cuadro 1. Componentes electroforéticos del plasma humano normal

Fracción	*Componente*	*% proteínas plasmáticas por fracción*
I	Fibrinógeno	6
II	Inmunoglobulina	10
III-1	Isohemaglutininas	8
III-2	Complemento C1, trombina	3
IV	Hipertensinógeno, complemento C2	10
V	Albúmina	48

Modificado de: Conh EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. Journal of Clinical Investigation 1944;23:417-432.

1. El uso de la fracción de globulina del plasma para atenuar o proteger pasivamente a 891 individuos expuestos al sarampión. Demostraron que de los niños menores de 13 años (n=344), 196 (57%) no desarrollaron sarampión y 148 (43%) padecieron una enfermedad muy leve. Concluyeron que la fracción II del plasma protege y atenúa el sarampión de manera evidente.
2. Usaron la fracción de globulina que contenía la mayor proporción de cuerpos inmunes (gammaglobulina) en el tratamiento de 61 individuos en etapas tempranas de sarampión. De 30 pacientes a quienes se les administró la fracción II, una vez que había aparecido el exantema, la enfermedad se modificó en 13 y de 31 pacientes que recibieron la fracción cuando aparecieron las manchas de Koplik, pero no el exantema, se modificó la enfermedad en 24 y en dos no apareció el exantema.

Casi una década después, en 1952, Bruton[9] publicó su experiencia con la administración de gammaglobulina en un niño de ocho años de edad, quien había tenido 19 episodios de sepsis en los últimos cuatro años de vida; se aislaron ocho diferentes tipos de *pneumococo*. El paciente no parecía tener otras alteraciones; fue en el estudio de electroforesis donde no se encontraron gammaglobulinas, a pesar de exponerlo a un reto para neumococo, difteria y tifoidea; incluso se buscaron anticuerpos después de una parotiditis, pero sin éxito. Estos hallazgos dieron lugar a la primera administración de gammaglobulina en un paciente con deficiencia de ésta. Se administraron 3.2 g de gammaglobulina (GG) vía subcutánea (SC). El estudio de electroforesis mostró la presencia de gammaglobulina, que desapareció en un promedio de seis semanas. Éste fue el fundamento para la aplicación mensual de GG, lo que logró que el paciente estuviera libre de sepsis por más de un año. Actualmente, esta inmunodeficiencia se conoce como agammaglobulinemia de Bruton o agammaglobulinemia ligada a X. A partir de este momento aparecieron cientos de publicaciones y, posteriormente, estudios más formales acerca de la administración de gammaglobulina. Sin embargo, el proceso que ha llevado la gammaglobulina desde su administración intramuscular hasta las preparaciones para su aplicación subcutánea e intravenosa, como la conocemos actualmente, ha sido largo y no libre de problemas.

A finales de 1940, la preparación existente (globulina inmune sérica) tenía 16.5 g/dL, era viscosa y causaba dolor al inyectarla, lo que requería su aplicación intramuscular profunda. Las lesiones en los tejidos y nervios, así como

la aparición de abscesos, eran frecuentes. Otro de los problemas era que se requerían grandes volúmenes para mantener las concentraciones necesarias de IgG, sobre todo en casos de infección o sepsis. Aunque la globulina inmune sérica era 95% IgG, había vestigios de IgA y otras proteínas, lo que contraindicaba su administración en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Se presume que las reacciones anafilácticas o anafilactoides observadas con la administración de globulina inmune sérica por vía intramuscular se desarrollaron al inyectar, de manera inadvertida, alguna cantidad del producto por vía intravenosa para hacer más eficiente el reemplazo de IgG y tratar de evitar los efectos adversos.

A partir de 1966 se empezó a usar la infusión intravenosa de plasma fresco, que en teoría tendría las ventajas de administrarla prácticamente sin dolor, sin la posibilidad de infundir otras inmunoglobulinas y otros componentes antibacterianos útiles no existentes en la globulina inmune sérica. Sin embargo, los efectos adversos fueron frecuentes, no se obtuvo una solución que permitiera reducir el volumen y el principal riesgo-complicación era la transmisión de hepatitis, que produjo algunos casos fatales.

No obstante que la administración de plasma fresco tenía algunas ventajas sobre la administración de globulina inmune sérica, la importancia terapéutica de implementar una manera segura, eficiente y concentrada de IgG para administración intravenosa (IV) era urgente.

Dicho tratamiento no sería doloroso y el riesgo de contraer hepatitis sería mínimo o no existiría. El reto fue encontrar la manera de tratar químicamente la gammaglobulina concentrada para que no formara agregados, no se activara el complemento y, al mismo tiempo, dejara las porciones FC y Fab biológicamente intactas.[10] Este proceso llevó a que la gammaglobulina fuera tratada por diferentes métodos, en un intento por preparar una solución apropiada para su administración IV, desde el etanol y el polipropilen glicol hasta los métodos enzimáticos, como la digestión por plasmina y pepsina, manipulación del pH, la temperatura y las combinaciones de éstos.[11,12]

De esta manera se logró obtener una solución al 5% para aplicación IV, que no era del todo estable debido a que durante el almacenamiento, las concentraciones de anticuerpos disminuían. Este fue el motivo para agregar moléculas de alto peso no iónicas, como la glicina, los sacáridos y las sales neutras, que eran agentes para estabilizar la preparación líquida de gammaglobulina. Sin embargo, todavía se observaban efectos adversos por su administración y no se había resuelto el problema de los altos volúmenes requeridos para el reemplazo adecuado de IgG. Casi una década después hubo una modificación sustancial en las presentaciones intravenosas: la gammaglobulina liofilizada,[13] obtenida por congelamiento-secado, y se agregó un supresor de la activación del complemento (cloruro de sodio) para lograr mayor estabilidad de la molécula. La ventaja principal de esta presentación era que estaba liofilizada y menos susceptible de alterarse durante su almacenamiento. Sus principales desventajas eran, sobre todo, lo delicado del procedimiento de reconstitución para preservar adecuadamente la molécula y los efectos adversos relacionados principalmente con los estabilizadores, de los que se observaron algunos casos de nefrotoxicidad.[14]

Las investigaciones siguieron para obtener un producto con máximos beneficios y mínimos efectos adversos. En 1979, Nolte y su grupo[15] publicaron los resultados de un ensayo clínico en 20 pacientes con inmunodeficiencias, en el que compararon la aplicación de globulina inmune sérica vía intramuscular con una globulina inmune sérica modificada para administración IV al 10%. En 14 pacientes que recibieron gammaglobulina intravenosa no hubo reacciones vasomotoras catastróficas; el aumento sérico medio de la IgG después de una sola dosis a 150 mg/kg fue eficaz para reducir el número de infecciones agudas.

A la par de la creación de nuevas estrategias para mejorar la biodisponibilidad de la IgG con los menores riesgos posibles en pacientes con inmunodeficiencia, en el University Children's Hospital en Berna, Suiza,[16,17] hubo una observación clave en un niño de 12 años con púrpura trombocitopénica, quien como resultado de un tratamiento a largo plazo con vincristina y esteroides tuvo hipogammaglobulinemia. Al considerar que ésta era una respuesta inmune alterada se intentó corregir la hipogammaglobulinemia y el niño recibió la nueva gammaglobulina IV; después de esto se observó un incremento dramático de la cuenta plaquetaria en las primeras 24 horas. El paciente recibió cuatro dosis más a 0.4 g/kg; esto dio lugar a un estudio piloto con 12 niños con púrpura trombocitopénica idiopática sin hipogammaglobulinemia, en los que se obtuvieron resultados similares.

A principios del nuevo milenio se logró obtener un producto al 10% mediante un novedoso método de manufactura,[18,19] utilizando caprilato y dos columnas de

intercambio iónico, tanto para precipitar proteínas no IgG como para mejorar la inactivación viral, con lo que se maximizó la pureza y la distribución fisiológica de subclases de IgG.

Recientemente, el proceso para llegar a la mejor manera de reemplazar la IgG ha llevado a la disponibilidad de formas más concentradas, al 16.5% para su administración subcutánea, y la forma intravenosa al 10%, lo que permite la administración de gammaglobulina en menos volumen y con la ventaja de ser una solución isoosmolar que brinda principalmente beneficios a los pacientes.

Finalmente, haré mención de la gammaglobulina al 20% para administración subcutánea, de la que existen dos productos en el mercado,[20] ambos al 20%, pero con diferente estabilizador: un producto aprobado en Estados Unidos, estabilizado con L-prolina, que le permite mantenerse estable a temperatura ambiente hasta 25°C; y otro que usa hialorunidasa recombinante, aprobada en Europa en mayo 2013, que tiene la ventaja de poder administrarse cada tres o cuatro semanas.

La vía de administración subcutánea es cada vez más popular, no sólo entre el personal médico, sino también entre los pacientes, quienes no requieren un acceso venoso; los efectos adversos son menos frecuentes, además en algunos otros países se utilizan de manera rutinaria la autoadministración, lo que reduce el tiempo invertido en todo lo relacionado con la aplicación del medicamento y en los recursos que se emplean para el mismo, lo que se refleja directamente en la calidad de vida de los pacientes.[21]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesias-Gamarra A, Siachoque H, Pons-Estel B, Restrepo JF, Quintana G, Gómez-Gutiérrez A. Historia de la autoinmunidad. Primera parte. La inmunología ¿desde dónde y hacia dónde? Revista Colombiana Reumatología. 2009;16:11-31.
2. Browning CH. Emil Behring and Paul Ehrlich. Their contributions to science. Nature. 1955;175:570-575.
3. Dale H. Paul Ehrlich, born March 14, 1854. British Med J. 1954;1:659-663.
4. McKhann CF, Green AA, Coady H. Factors influencing the effectiveness of placental extract in the prevention and modification of measles. Journal Pediatr. 1935;6:603-614.
5. Conh EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. J Clin Invest. 1944;23:417-432.
6. http://history.amedd.army.mil/booksdocs/wwii/blood/chapter13.htm
7. Stokes J, Maris EP, Gellis SS. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (Human Immune Serum Globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. J Clin Invest. 1944;23:531-540.
8. Strokes J, Maris EP, Gellis SS. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. J Clin Invest. 1944;23:531-540.
9. Bruton O. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-728.
10. Dwyer JM. Thirty years of supplying the missing link. Am J Med. 1984;76:46-52.
11. Janeway CA, Merler E, Rosen F, Salmon S, Crain JD. Intravenous gamma globulin–metabolism of gamma globulin fragments in normal and agammaglobulinemic persons. N Engl J Med. 1968;278:919-923.
12. Schroeder DD, Dumas ML. A preparation of modified immune serum globulin (human) suitable for intravenous administration: Further characterization and comparison with pepsin-treated intravenous gamma globulin. Am J Med. 1984;76:33-39.
13. Fujita S, Nishida M, Saki T, Yabushita S. Lyophilized native gamma globulin preparation for intravenous administration. 1978. Patent number US 4168303 A.
14. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion. 2003;43:1460-1480.
15. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous Immunoglobulin therapy for antibody deficiency. Clin Exp Immunol. 1979;36:237-243.
16. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S, Baumgartner C, Morell A, Schöni M, Wagner HP. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet. 1981;317:1228-1231.
17. Imbach P. Historical Review. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2002;119:894-900.
18. Lebing W, Remington KM, Schreiner C, Paul HI. Properties of a new intravenous immunoglobulin (IGIV-C, 10%) produced by virus inactivation with caprylate and column chromatography. Vox Sang. 2003;84:193-201.
19. Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley RH, Cunningham-Rundles CH, Fireman P, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, 10% (Gamunex, 10%). Vox Sang. 2003;84:202-210.
20. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, Ochs HD. Subcutaenous immunoglobulin: opportunities and outlook. J Translational Immunol. 2009;158:51-59.
21. Kobrynsi L. Subcutaneous immunoglobulin therapy, a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics: Targets Ther. 2012;6:277-287.