



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**FACTOR DE TRANSFERENCIA COMO COADYUVANTE EN
ENFERMEDADES SISTÉMICAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

EDUARDO CORTES IMBILIMBO

Ciudad Universitaria, CD. MX

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO 1. SISTEMA INMUNOLÓGICO	8
1.1 Generalidades de Sistema Inmunológico	8
1.2. Órganos linfoides	9
1.2.1 Órganos primarios o centrales	12
1.2.1.1 Médula ósea	12
1.2.1.2 Timo	15
1.2.2 Órganos secundarios o periféricos capsulados	20
1.2.2.1 Ganglio linfático	20
1.2.2.2 Bazo	24
1.2.2.3 Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	25
1.2.3.1 Tejido linfoide asociado a tracto gastrointestinal (GALT)	25
1.3 Células del Sistema Inmunitario	26
1.3.1 Linfocito	26
1.3.2 Células granulocíticas	29
1.3.2.1 Neutrófilo	29
1.3.2.2 Eosinófilo	29
1.3.2.3 Basófilo	29
1.3.2.4 Monocito	30
1.3.3 Mastocito	31
1.3.4 Célula dendrítica	32



CAPITULO 2. SISTEMA Y LA RESPUESTA INMUNE	33
2.1 Sistema inmune natural o innato	33
2.1.1 Barreras de defensa	34
2.1.2 Elementos anatómicos	34
2.1.3 Elementos biológicos	34
2.1.4 Elementos químicos	35
2.2 Sistema inmune adaptativo, específico o adquirido	35
2.2.1 Inmunidad celular	35
2.2.2 Inmunidad humoral	35
CAPÍTULO 3. FACTORES DE TRANSFERENCIA	37
3.1 Definición	37
3.2 Antecedentes históricos	39
3.3 Mecanismo de acción	42
3.4 Componentes de los factores de transferencia	44
CAPÍTULO 4. USO DE FACTORES DE TRANSFERENCIA COMO COADYUVANTE EN DIVERSAS ENFERMEDADES.	45
4.1 Factor de Transferencia en el tratamiento de asma	45
4.2 Factor de Transferencia en el tratamiento de Virus de Papiloma Humano	47
4.3 Factor de Transferencia en el tratamiento de VIH - SIDA	49
4.4 Factor de Transferencia en el tratamiento de Hepatitis Viral	50



CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52



INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es un complejo sistema formado por diversas estructuras y células dispersas por todo el organismo.

Intervendría de muy diferentes maneras en la etiopatogenia de prácticamente cualquier enfermedad que imaginemos. Cuando una sustancia extraña a nuestro organismo (antígeno) penetra en el mismo, el sistema inmune se encarga de detectarla y destruirla. Esta misión se lleva a cabo teniendo en cuenta que no se debe actuar contra aquello que le es propio a cada uno, fenómeno llamado de tolerancia. Un sistema inmune competente, por tanto, se caracteriza por su capacidad tanto para reconocer y destruir estructuras extrañas, potencialmente nocivas, como para identificar como propios aquellos tejidos y células que le pertenecen, es decir la capacidad de discriminar lo propio y lo no propio.

Alteraciones de este sistema de control dan lugar a patología autoinmune, no se reconoce lo propio como tal y se desencadenan una serie de reacciones que tienden a eliminar a ese antígeno como si fuera extraño o no propio. La consecuencia normal de una respuesta frente a un antígeno externo es la eliminación del antígeno invasor. Sin embargo, cuando se desarrolla una respuesta inmunitaria frente a un antígeno propio, resulta habitualmente imposible para los mecanismos inmunitarios eliminar por completo al antígeno, como consecuencia se producen lesiones inflamatorias crónicas en los tejidos, que incluso pueden llegar a ser mortales.

La población ha experimentado una disminución de la resistencia general a causa de desfavorables factores sociales (desnutrición), ecológicos (la contaminación de la atmósfera y del ambiente, prácticamente derivado de las tecnologías modernas) y médicos (uso injustificado de algunos medicamentos, alcohol, estrés y otros), lo que representa una de las



causas de la situación existente. Todos estos factores han sido perniciosos para el sistema inmunológico y pueden causar inmunodeficiencia. En algunas enfermedades se desconoce aún cómo se produce la enfermedad, pudiera mencionarse que se trata de predisposición genética.

Se ha visto en los últimos años la utilización de moduladores de la inmunidad como principal medio para mantener una función normal del sistema inmunitario y restaurar la inmunidad ante condiciones de inmunodeficiencia, estas sustancias pueden ser naturales o sintéticas.

El descubrimiento del Factor de Transferencia, marcó el comienzo de una nueva era en el desarrollo de la inmunología, el cual lo podemos enlistar como cumplir la función principal de proporcionar protección inmunitaria contra microbios, así como células cancerosas y otros antígenos capaces de perturbar procesos vitales para el cuerpo. De acuerdo con los antecedentes reportados en la literatura, éstos han ejercido innumerables impactos sobre el sistema inmunitario, en los que cabe señalarse han tenido la capacidad de actuar rápida, específicamente, sin desgastarse a sí mismo por responder en exceso o atacar el tejido sano. Estas preparaciones consisten en tres fracciones identificables que han tomado sus nombres por los efectos descubiertos en el sistema inmunológico, se han denominado *inductoras*, *específicas* y *supresoras*, porque han mejorado cada uno de los aspectos de la capacidad adaptativa de nuestro sistema inmune.



CAPÍTULO 1. SISTEMA INMUNOLÓGICO

1.1 Generalidades de Sistema Inmunológico.

El sistema inmunológico está integrado por células aisladas u organizadas en estructuras que se distribuyen por todo el organismo, éstas lo defienden frente a microorganismos y moléculas extrañas, coordinando su inactivación o destrucción^{1,3}.

En la respuesta inmune participan células y moléculas distribuidas por todo el organismo, tanto en la circulación como en los diferentes tejidos, los cuales, a su vez, se integran como **órganos linfoides**. En ellos, los linfocitos se generan, maduran y recirculan.

El tejido linfoide es el componente fundamental de los órganos linfoides. Dependiendo de la especialización funcional de los órganos linfoides distinguimos dos tipos:

Los órganos linfoides primarios son aquellos en los que los precursores de los linfocitos (prolinfocitos) se vuelven inmunocompetentes o maduros. Los prolinfocitos T formados en la médula ósea adquieren las características de los linfocitos T maduros en el timo. Los prolinfocitos B formados en la médula ósea se transforman en linfocitos B maduros en la propia médula ósea (aunque la médula ósea no se considera generalmente como una parte del sistema inmunitario porque no son los linfocitos los elementos celulares principales, hay otros tipos celulares que son mucho más abundantes. Figura 1).

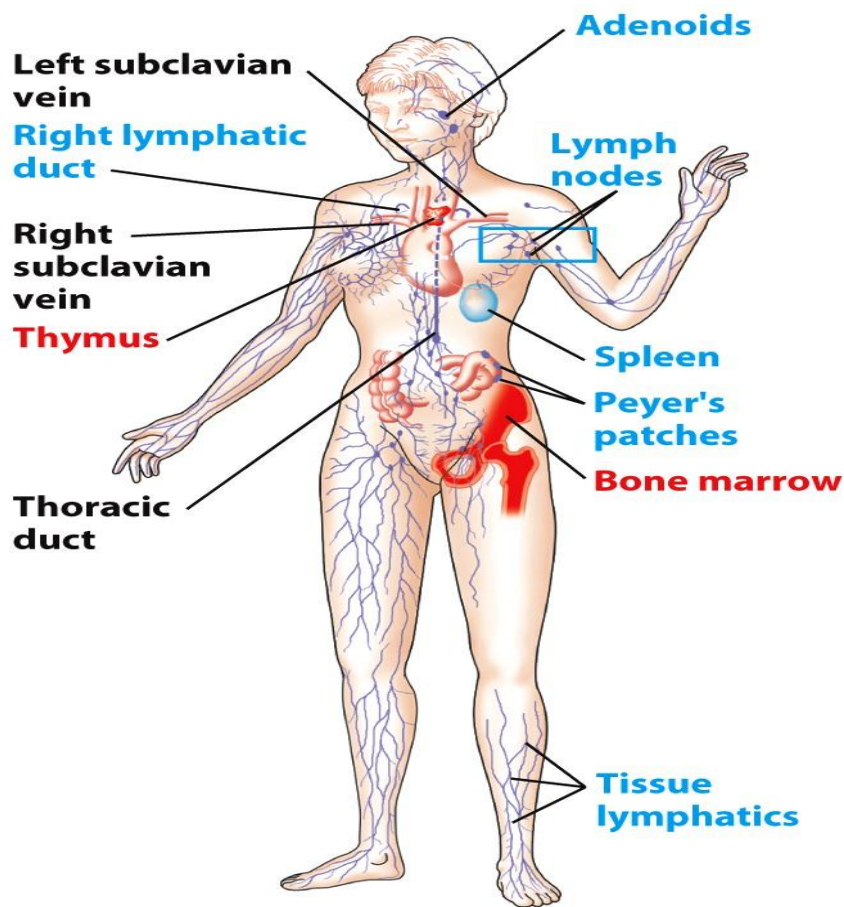


Figura 1 Sistema Inmunológico⁶.

1.2 Órganos linfoides.

El tejido linfoides es el componente fundamental de los órganos linfoides. Se corresponde con un tejido conectivo reticular en el que los linfocitos son el elemento celular principal. No entran por tanto en este término los linfocitos sueltos que se encuentran en la sangre y en la linfa y los linfocitos dispersos por los tejidos conectivos y los linfocitos que emigran por los tejidos epiteliales del cuerpo.

Los órganos linfoides se clasifican como primarios y secundarios, según su participación en los procesos de diferenciación, maduración y especialización de las células linfoides.



Los órganos linfoides primarios son aquellos en los que los precursores de los linfocitos (prolinfocitos) se vuelven inmunocompetentes o maduros. Los prolinfocitos T formados en la médula ósea adquieren las características de los linfocitos T maduros en el timo. Los prolinfocitos B formados en la médula ósea se transforman en linfocitos B maduros en la propia médula ósea (aunque la médula ósea no se considera generalmente como una parte del sistema inmunitario porque no son los linfocitos los elementos celulares principales, hay otros tipos celulares que son mucho más abundantes).

Los órganos linfoides secundarios son aquellos a los que emigran los linfocitos maduros y en los que se ponen en contacto con los antígenos para iniciar la reacción inmunitaria: ganglios linfáticos, bazo (pulpa blanca del bazo) y el llamado tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, masas más o menos circunscritas de tejido linfoide que se encuentran en la lámina propia de las vías digestivas, respiratorias y genitourinarias). (Los linfocitos maduros dispersos en los tejidos conectivos y epiteliales también pueden ponerse en contacto con los antígenos en las zonas en las que se encuentren)^{2,3}.

En estos órganos linfoides secundarios pueden distinguirse dos tipos diferentes de organización del tejido linfoide: el **tejido linfoide difuso** y el **tejido linfoide nodular**.

El tejido linfoide difuso se caracteriza porque los linfocitos están regularmente dispersos, sin límites definidos.

Se localiza en:

- La lámina propia del aparato digestivo, aparato respiratorio y aparato urogenital (el MALT). Hay una transición gradual entre el tejido linfoide y la presencia aislada de linfocitos en el tejido conectivo del entorno.
- Ganglios linfáticos: Regiones internodular, cortical profunda y medular.
- Bazo: Vainas linfoides periarteriales.



El tejido linfoide nodular se caracteriza porque los linfocitos forman cúmulos densos muy bien delimitados, casi esféricos, los llamados nódulos o folículos linfoides. Se localiza en:

- Corteza de los ganglios linfáticos
- Zona periférica de la pulpa blanca del bazo
- Algunas zonas del MALT del tubo digestivo o amígdalas o placas de Peyer o apéndice.
- Algunas zonas del MALT del aparato respiratorio.

Características generales:

Cada órgano linfoide tiene una morfología y organización diferente. Los elementos encapsulados contienen los siguientes elementos: una cápsula fibrosa de la que parten trabéculas o septa hacia el interior del órgano; una matriz reticular fibrosa constituida por fibroblastos, fibras colágenas y reticulares; un contenido celular variado con predominio de linfocitos y macrófagos, así como células dendríticas, células NK, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y células cebadas. El timo, en particular, contiene un parénquima epitelial que funciona como soporte de células linfoides y es fuente de varias hormonas.

Todos los órganos linfoides tienen circulación sanguínea, la cual lleva nutrientes y oxígeno a los tejidos y es un vehículo de transporte de células linfoides, de citocinas y anticuerpos junto con la linfa; además de circulación linfática aferente y eferente, a excepción del timo, bazo y la médula ósea, que sólo tienen drenaje linfático pero no reciben linfa aferente³.

1.2.1 Órganos primarios o centrales

1.2.1.1 Médula ósea.

Es un tejido localizado en el interior de los huesos del cuerpo; se encuentra entremezclado con una matriz de células y fibras reticulares que le funcionan de soporte. Está constituida por islotes de tejido hematopoyético con precursores de células sanguíneas, linfocitos maduros de memoria y células plasmáticas, así como fibroblastos y numerosos adipocitos, muchos de los cuales producen hormonas que funcionan como factores endocrinos de crecimiento y diferenciación.

Posee un sistema de irrigación sanguínea aferente y eferente y un sistema de drenaje linfático, aunque no recibe linfa aferente; es también un órgano productor de anticuerpos y se considera el principal responsable de la inmunidad humoral en las respuestas secundarias. Las células madre residen principalmente en los compartimientos vasculares y endostiales; la IL-12 estimula su desarrollo (Fig. 2)^{1,2,4}.

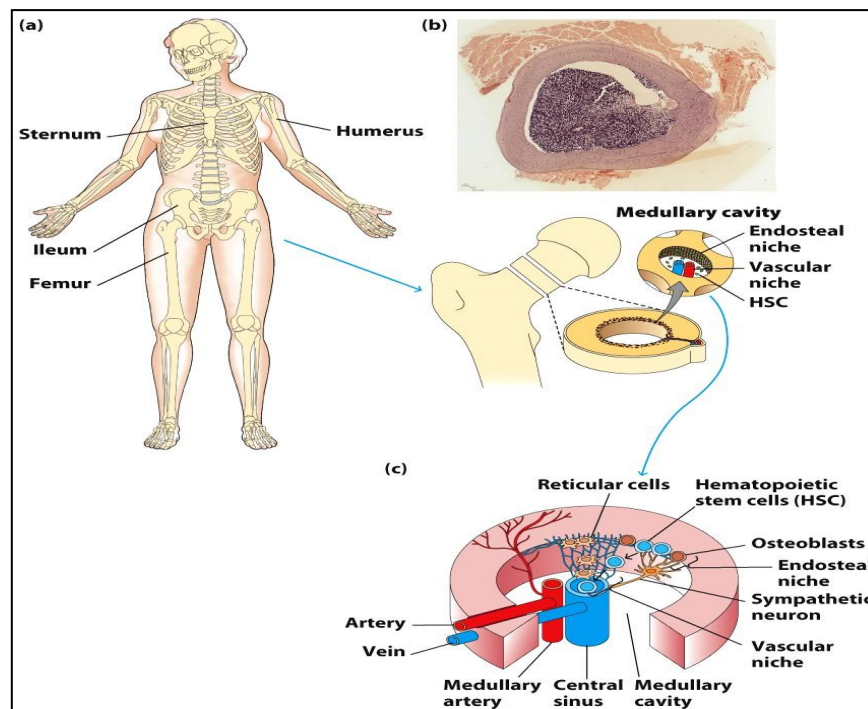


Figura 2 Elementos de la médula ósea⁶.



La generación de todas las células sanguíneas, llamada hematopoyesis, ocurre al principio, durante el desarrollo fetal, en los islotes sanguíneos del saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, después se desplaza al hígado entre el tercer y cuarto mes de gestación, y finalmente cambia a la médula ósea.

En el nacimiento, la hematopoyesis tiene lugar, sobre todo, en los huesos de todo el esqueleto, pero cada vez se restringe más a la médula de los huesos planos, de manera que en la pubertad, se produce sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas.

Los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos, las células dendríticas, las plaquetas y los linfocitos B, T y NK se originan todos de una célula troncal hematopoyética (HSC, del inglés *hematopoietic stem cell*) común en la médula ósea.

Las HSC son pluripotentes, lo que significa que una sola HSC puede generar todos los diferentes tipos de células sanguíneas maduras. Las HSC se autorenewan, porque cada vez que se dividen, al menos una célula hija mantiene las propiedades de la célula troncal, mientras que la otra puede diferenciarse a lo largo de una línea particular (lo que se llama división asimétrica). Dan lugar a dos tipos de células progenitoras pluripotentes, uno que genera células linfocíticas y mielocíticas, y otro que produce más células mielocíticas, eritrocitos y plaquetas. Los progenitores comunes mielocíticos-megacariocíticos-eritrocíticos dan lugar a precursores comprometidos de las líneas eritrocítica, megacariocítica, granulocítica y monocítica, que dan lugar, respectivamente a eritrocitos, plaquetas, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) y monocitos maduros.

La proliferación y maduración de las células precursoras en la médula ósea está estimulada por citocinas. Muchas de estas citocinas se llaman **factores estimuladores de colonias**, porque se detectaron en un

principio por su capacidad de estimular el crecimiento y el desarrollo de varias colonias leucocíticas o eritroides de células medulares.

Contiene además numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga. Estas células se generan en los tejidos linfáticos periféricos como consecuencia del estímulo antigénico de los linfocitos B que posteriormente migran a la médula ósea. Contiene también linfocitos B foliculares maduros recirculantes que pueden responder a los microbios vehiculados en la sangre. Algunos linfocitos T de memoria de vida larga migran y residen al igual en la médula ósea¹.

Figura 3.

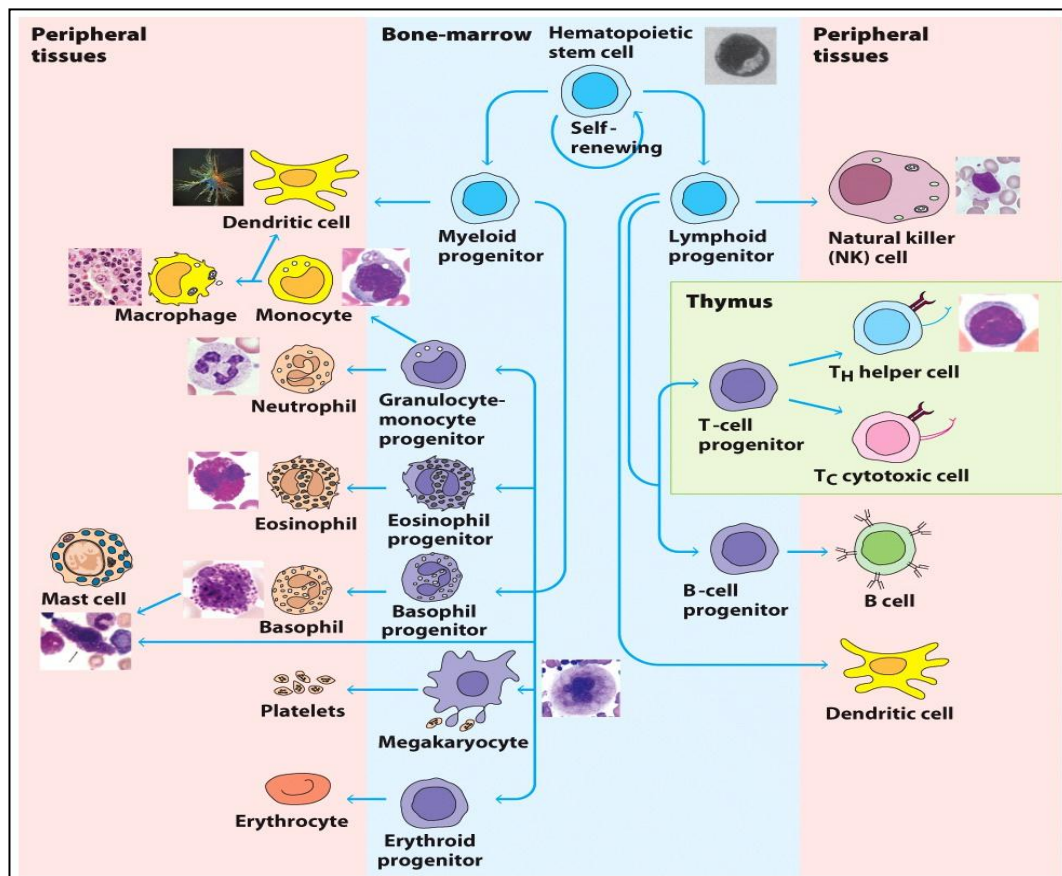


Figura 3 Hematopoyesis. Las células madre hematopoyéticas que se autorrenuevan dan lugar a progenitores linfoides y mieloides. Casi todas las células inmunitarias maduran en la médula ósea y después viajan a órganos periféricos por medio de la sangre. Las células T se desarrollan hasta alcanzar la madurez en el timo⁶.

1.2.1.2 Timo

Es un órgano linfo - epitelial que deriva de las 3° y 4° bolsas faríngeas situado en el mediastino anterior y superior del tórax, detrás del esternón y a la altura de los grandes vasos del corazón. En el feto tiene un peso de 10 a 15 g. y en la pubertad alcanza de 30 a 40 g. Involuciona después de la adolescencia y en el adulto tiene un peso aproximado de 6.0 g².

Estructura del timo.

Posee dos lóbulos, rodeados por una cápsula de tejido conjuntivo denso. La cápsula da origen a tabiques, que dividen el parénquima en lobulillos, que se continúan unos con los otros. Cada lóbulo se integra con dos compartimientos: el externo, o corteza, lo ocupan la gran densidad de células T inmaduras, llamadas timocitos; el interno, o médula, aloja escasos timocitos.

Como en la mayoría de los órganos macizos del organismo, el timo está formado por un estroma y un parénquima. Figura 4.

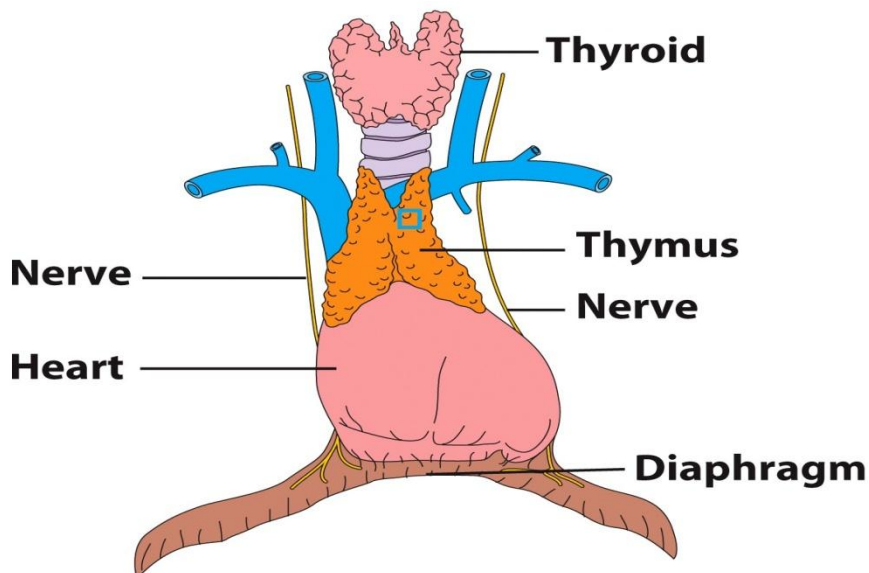


Figura 4 Localización anatómica del timo⁶.



1.- Estroma

El estroma tímico está compuesto por un tejido conectivo que se organiza formando:

Una cápsula de tejido conectivo denso irregular que rodea los dos lóbulos del timo.

Tabiques de tejido conectivo laxo que dividen cada lóbulo en varios lobulillos.

El tejido conectivo no se introduce en el parénquima. El sostén de los linfocitos en el parénquima no está formado por fibras de reticulina (como en otros órganos linfoides) sino por prolongaciones citoplasmáticas de las células reticulares epiteliales (“citorretículo”).

2.- Parénquima

El parénquima del timo está formado por tejido linfoide organizado en lobulillos de 0.5-2 mm de diámetro que no son completamente independientes unos de otros: aunque en los cortes histológicos se vean rodeados por completo por tejido conjuntivo, al hacer cortes seriados se demuestra la continuidad entre los lobulillos por medio de pequeñas bandas de tejido linfoide. El timo sería parecido a una banda retorcida de parénquima que presenta expansiones irregulares que serían los lobulillos.

Los componentes del parénquima del timo son:

- Linfocitos T: Las más numerosas de las células del timo.
- Células reticulares epiteliales.
- Macrófagos.

Estos componentes se organizan de tal forma que pueden distinguirse varias zonas diferentes en el parénquima tímico:



Cápsula. Está constituida por tejido conjuntivo, el cual emite prolongaciones que se internalizan y dividen a cada uno de sus lóbulos en pequeños lobulillos.

Corteza. Los timocitos inicialmente tienen los marcadores CD4, CD2 Y CD3, se encuentran varios tipos de células epiteliales; entre otras, las de corteza externa con forma estrellada y largas dendritas llamadas células nodriza, que rodean a los timocitos. Interaccionan de forma directa con los timocitos por medio de las prolongaciones citoplasmáticas y a través de la secreción de hormonas tímicas (timosina, timopoyetina, timulina y factor tímico sérico) y citocinas (IL-6 y 7), que favorecen su maduración.

Médula. En este sitio hay corpúsculos de Hassall que están conformados por células retículo – endoteliales. Han sido implicados recientemente en la generación de las células CD4CD25+ y son considerados como zonas de maduración de linfocitos. Expresan IL-7 y TGF α , así como receptores para numerosas citocinas, lo que implica su activa interacción con células presentadoras y linfocitos T.

La población celular está constituida por células epiteliales (CE) medulares, macrófagos, NK (natural killer), dendríticas interdigitantes, algunos linfocitos B y escasas células secretoras de citocinas (IL-1, 3, 6, 7; GM- CSF) que intervienen en el desarrollo de los linfocitos.

Los timocitos maduros poseen un marcador CD4 (Th) o CD8 (Tc) salen del timo a través de las vénulas con células endoteliales altas (HEV).

Las células más abundantes son los linfocitos T en diversas fases de maduración, sustancias humorales, hormonas y citocinas. En él se lleva a cabo el desarrollo y el proceso simultáneo de capacitación para que el linfocito T pueda reconocer a las estructuras del microorganismo como propias y preservarlas. Figura 5 y 6.

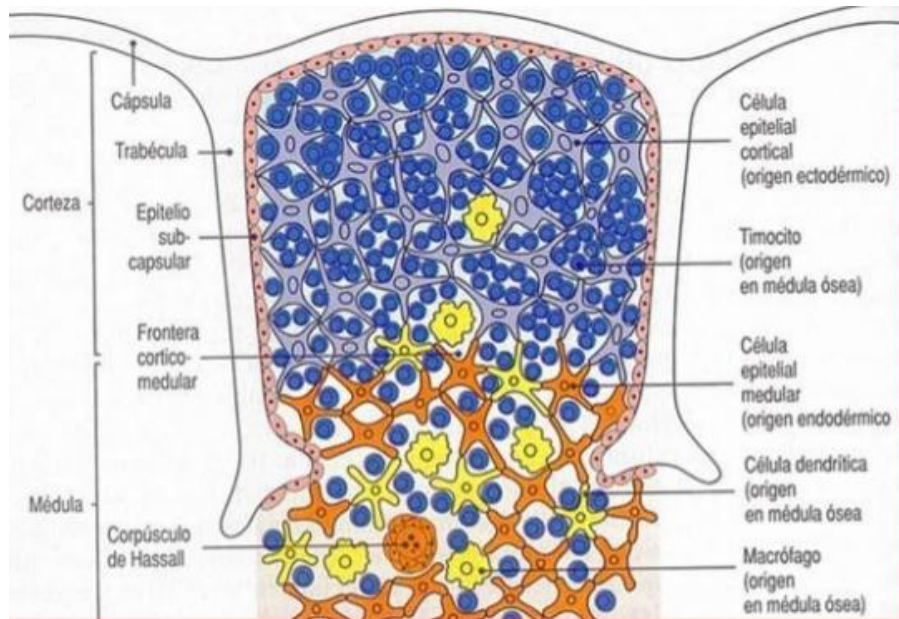


Figura 5 Elementos del timo. Fuente:

<http://es.slideshare.net/danielvcastellanos/linfaticos-bazo-y-tejido-linfoide>

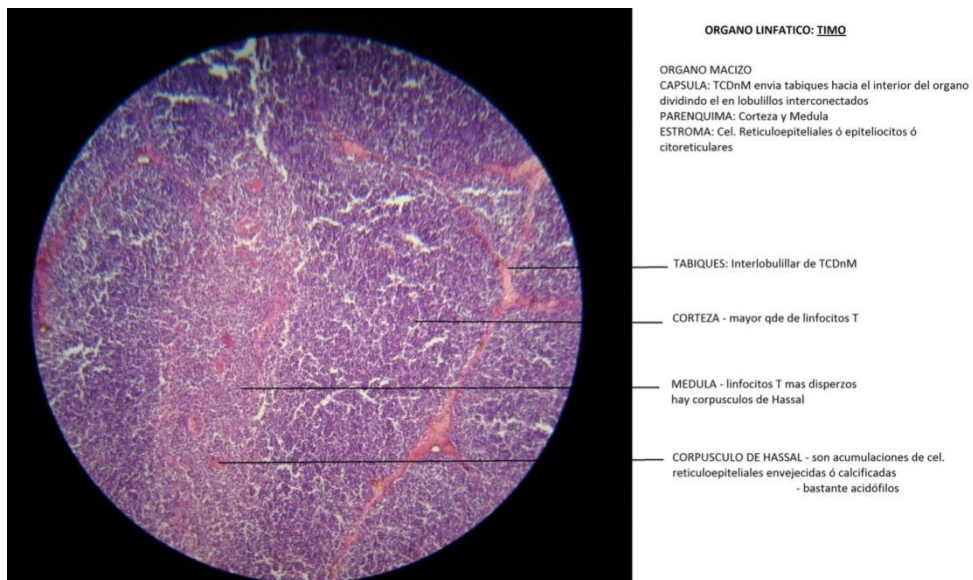


Figura 6 Corte histológico del timo.

Fuente: http://plantaodemedico.blogspot.mx/2011_12_01_archive.html



VASCULARIZACIÓN DEL TIMO

Las arterias y arteriolas que irrigan al timo caminan por la cápsula y los tabiques interlobulillares y sólo entran en el interior del lobulillo por el límite córtico-medular. Las arteriolas, en el límite córtico-medular, se ramifican en capilares que ascienden por la corteza y acaban descendiendo formando una red de arcadas que se reúnen en vénulas postcapilares en el límite córtico-medular. Estas vénulas y las de la médula abandonan el parénquima para formar venas interlobulillares en el tejido conectivo de los tabiques interlobulillares.

Los capilares de la corteza son capilares continuos que están cubiertos por una lámina basal y envueltos en las prolongaciones citoplasmáticas de las células reticulares epiteliales tipo I unidas entre sí por uniones ocluyentes: esta es la base de la barrera hemato-tímica que impide el paso de macromoléculas extrañas (antígenos) y permite que la maduración de los linfocitos T se haga en un medio libre de antígenos extraños.

Las vénulas del límite córtico-medular y de la médula están revestidas por un endotelio bajo y a su través se incorporan los linfocitos T maduros hacia el torrente sanguíneo.

INVOLUCIÓN DEL TIMO

El timo sufre un proceso fisiológico de involución que se inicia ya en los primeros años de la infancia. Esta involución se caracteriza por:

- Un descenso en la producción de linfocitos.
- Un adelgazamiento de la corteza del timo.
- Una sustitución del parénquima tímico por tejido adiposo.

En los adultos el timo se ha convertido en una masa de tejido adiposo con islotes de parénquima tímico en el que todavía hay linfocitos pero en el



que predominan las células reticulares epiteliales. Aun así, el timo parece seguir funcionando hasta en los ancianos.

HISTOFISIOLOGÍA DEL TIMO

La función primordial del timo es la proliferación y maduración de los prolinfocitos T que llegan desde la médula ósea, pero, además, el timo también se encarga de la producción de diversos tipos de hormonas.

1.- Maduración de los prolinfocitos T. Los prolinfocitos T llegan desde la médula ósea por el torrente sanguíneo y se incorporan al parénquima tímico en la zona de la unión córtico-medular y desde allí emigran hasta la zona periférica de la corteza donde proliferan y empiezan su proceso de maduración.

Producción de hormonas

Las células reticulares epiteliales producen diversos tipos de péptidos que han sido considerados como hormonas tímicas aunque son sustancias de tipo paracrino que facilitan la proliferación y la maduración de los linfocitos T. Estas “hormonas” son:

Timosina

Timopoyetina

Timulina

Factor humoral tímico^{1,5}

1.2.2 Órganos secundarios o periféricos capsulados.

1.2.2.1 Ganglio linfático.

Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios vascularizados y encapsulados con características anatómicas los cuales favorecen el inicio de las reacciones inmunitarias a antígenos en la linfa. Son estructuras aplanadas, de tamaño variable, aunque pequeño (1- 25 mm) y de forma ovoide con una depresión pequeña, el hilio, por donde entran y salen los vasos sanguíneos.



Tanto los vasos linfáticos aferentes como los eferentes disponen de válvulas que aseguran la circulación unidireccional (vaso linfático aferente – senos linfáticos del ganglio linfático – vaso linfático eferente) de la linfa. Éstos se disponen en cadenas a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos y se encuentran distribuidos por todo el organismo (aunque no se encuentran en el interior de los órganos ni en el SNC). Tienden a agruparse en diversas localizaciones:

- En la región pre vertebral.
- A lo largo de los grandes vasos de la cavidad torácica y abdominal.
- En el tejido conectivo laxo del cuello.
- En el tejido conectivo laxo de la axila.
- En el tejido conectivo laxo de la ingle.

Los ganglios linfáticos tienen en su parénquima linfocitos T y B que reconocen los antígenos extraños que llegan hasta allí por la linfa y pueden organizar una respuesta inmunitaria específica contra ellos.

Desde el punto de vista morfológico, un ganglio linfático puede dividirse en tres regiones:

Estructura del ganglio linfático

Estroma: Está formado por un tejido conectivo denso que envuelve al ganglio (cápsula) y del que salen prolongaciones (trabéculas) que se introducen por la corteza ganglionar, sin llegar a la médula. Entre la cápsula y las trabéculas hay una red tridimensional de tejido conectivo reticular.

Senos linfáticos: Los senos linfáticos atraviesan el parénquima y conectan los vasos linfáticos aferentes con los vasos linfáticos eferentes del ganglio linfático.

Parénquima: El parénquima del ganglio linfático es tejido linfoide formado fundamentalmente por linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas y macrófagos. Las diferencias en el número, diámetro y disposición de los senos linfáticos y la mayor o menor densidad de linfocitos hace que se distingan dos zonas en el parénquima del ganglio linfático: la corteza y la médula^{1,5}. Figura 7.

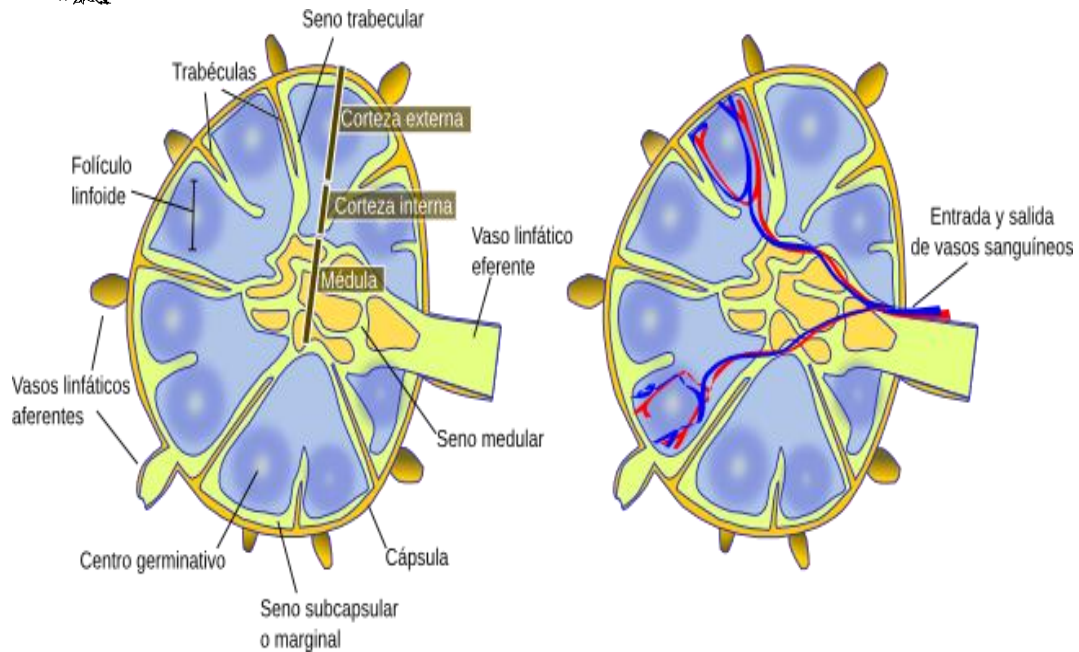


Figura 7 Elementos anatómicos del ganglio linfático. Fuente: http://mmeqias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_06linfatico.php

Histofisiología del ganglio linfático

El ganglio linfático tiene dos funciones principales:

Filtrado y depuración de la linfa

Las macromoléculas, microorganismos y células cancerosas que no han podido ser destruidas por los macrófagos y granulocitos del tejido conjuntivo atraviesan con facilidad las paredes de los capilares linfáticos y se incorporan a la linfa. Cuando la linfa entra en los senos linfáticos del ganglio linfático se encuentra con una red tridimensional compleja, formada por un entramado de prolongaciones celulares de las células reticulares fibroblásticas y de prolongaciones citoplasmáticas de macrófagos, que enlentece su progreso. Los macrófagos de la luz de los senos linfáticos pueden fagocitar hasta el 95% de las bacterias que llegan al ganglio, aunque es mucho más difícil que fagociten las células malignizadas².

Lugar de iniciación de la respuesta inmunitaria humoral y celular

- Cuando un Ag entra en contacto con un linfocito B se formará un centro germinal en el que proliferarán los linfoblastos y se iniciará la maduración

de las células que emigrarán y acabarán formando células plasmáticas en los cordones medulares. Los AC sintetizados se vierten a la linfa y acaban llegando a la sangre. Los linfocitos B de memoria generados se incorporan en su mayor parte a la linfa y se diseminarán por los órganos linfoides secundarios del resto del organismo y una buena parte de las células plasmáticas acabará colonizando la médula ósea donde seguirán formando AC. Como los linfocitos B se generan en la médula ósea, a la corteza externa y a los cordones medulares se les considera el área medulodependiente del ganglio linfático.

▪ Cuando un Ag es presentado por una célula presentadora de antígenos a los linfocitos T, se produce en la zona de la corteza internodular y de la corteza interna la proliferación y activación de los linfocitos T auxiliares y citotóxicos. Los linfocitos T se incorporan a la linfa y acabarán diseminándose por el resto de los órganos linfoides secundarios. Como los linfocitos T maduran en el timo, a la corteza interna del ganglio linfático es considerada como el área timodependiente del ganglio linfático. Los ganglios linfáticos están siendo sembrados constantemente por linfocitos B y T vírgenes provenientes de la médula ósea y del timo y por linfocitos de memoria (B ó T) que pasan al parénquima ganglionar a través de la pared de las vénulas postcapilares de la paracorteza. De la misma forma, continuamente se incorporan linfocitos desde el parénquima ganglionar a la linfa, pero no hay que pensar que todos estos linfocitos que se reincorporan a la linfa son linfocitos recién activados, la mayoría de ellos son linfocitos de memoria que están recirculando constantemente. Figura 8.



Figura 8 Estructura histológica del ganglio linfático. Fuente: <http://es.slideshare.net/luisepacheco/sistema-linfico-2012-blog>

1.2.2.2 Bazo

El bazo desempeña un papel principal en el desarrollo de reacciones inmunitarias a antígenos en el torrente sanguíneo.

El bazo es un órgano linfoide (el mayor de los órganos linfoides, con un peso de alrededor de 150 g.) Es un órgano muy vascularizado, cuyas principales funciones son eliminar células sanguíneas viejas y dañadas y partículas de la circulación, así como iniciar las respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos de transmisión hemática. Además, contiene una gran cantidad de tejido linfoide con células dendríticas que lleva a cabo funciones inmunológicas. Está rodeado por una cápsula que emite varias proyecciones (trabéculas) hacia el interior. Los compartimientos son de dos tipos, pulpa roja y pulpa blanca, los cuales se dividen por una zona marginal difusa.

La pulpa roja esplénica se integra con una red de sinusoides poblados por macrófagos, glóbulos rojos y unos cuantos linfocitos, se considera el sitio donde se destruyen y eliminan los glóbulos viejos y defectuosos.

La pulpa blanca rodea las ramas de la arteria esplénica a través de la cual se forma una vaina linfoide periarteriolar (VLPA), poblada en especial por linfocitos T^{1,2,3,4,6}. Figura 9.

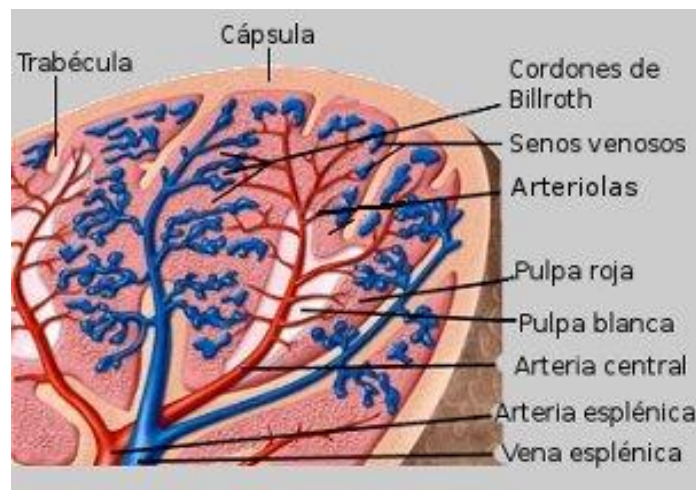


Figura 9 Anatomía del bazo. Fuente:

<http://www.sabelotodo.org/anatomia/bazo.html>

1.2.2.3 Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Además de formar órganos linfoides encapsulados (timo, ganglios linfáticos, bazo), se encuentra también distribuido por las paredes de los tractos digestivo, respiratorio y génito-urinario. El MALT lo podemos encontrar de dos formas:

Tejido linfoide difuso o folículos linfoides aislados

Agregados no encapsulados de tejido linfoide En estas zonas hay tejido linfoide difuso y folículos linfoides (similares a los de los ganglios linfáticos).

- Agregados linfoides, como ocurre en el aparato digestivo

Amígdalas

Placas de Peyer

- Pequeños agregados linfoides, como sucede en el tracto respiratorio y génito-urinario Según donde se encuentra, el MALT puede denominarse BALT (cuando lo encontramos en las vías respiratorias, B = bronquio) o GALT (cuando lo encontramos en las paredes del aparato digestivo, G = gut [intestino])³. Figura 10.

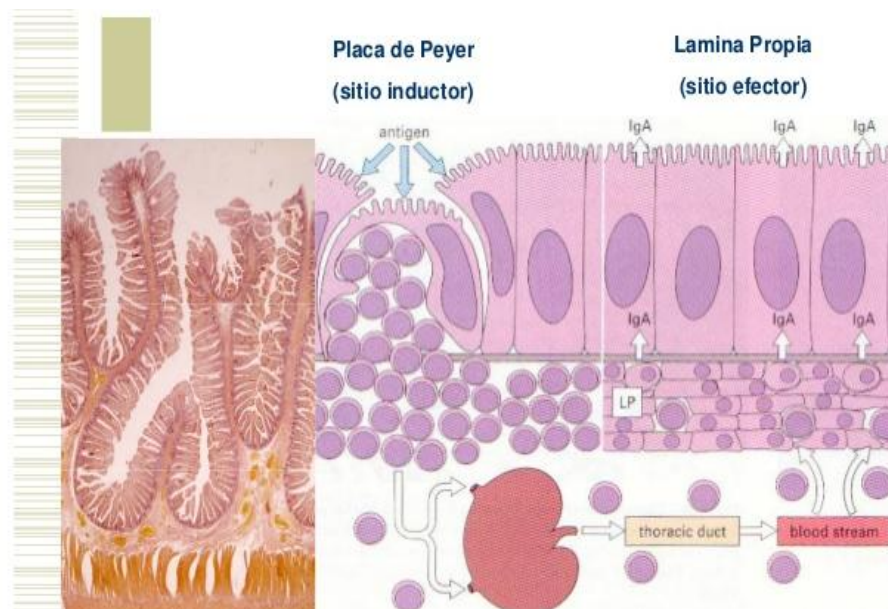


Figura 10 Tejido linfoide asociado a mucosas. Fuente:
<http://es.slideshare.net/OswaldoAngeles/sistema-inmunitario-de-las-mucosas-15820673>

1.3 Células del Sistema Inmunitario.

1.3.1 Linfocitos

Son las células centrales del sistema inmunitario que tienen la atribución de llevar a cabo la inmunidad adaptativa, así como diversidad, especificidad, memoria y reconocimiento de lo propio y lo extraño. Constituyen 20 a 40% de los glóbulos blancos del cuerpo y 99% de las células de la linfa. Se originan en la médula ósea y derivan de la célula madre hematopoyética. Son leucocitos agranulocitos que pueden ser pequeños, de 6 a 8 μm de diámetro⁶. Figura 11.

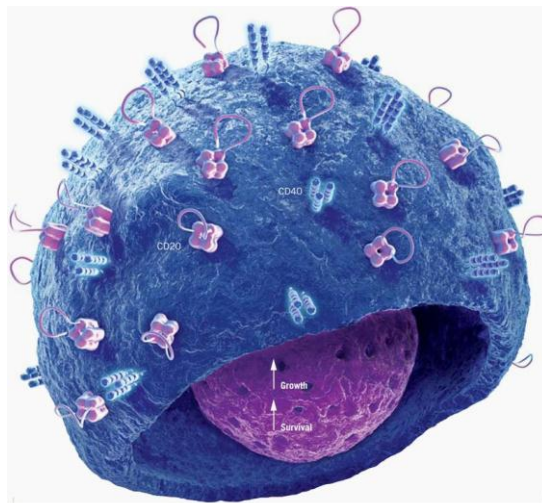


Figura 11 Linfocito. Fuente: <https://www.saluspot.com/p/66933/>

De manera general, los linfocitos pueden subdividirse en tres poblaciones:

Linfocito B

Es responsable de la inmunidad humoral. Actúa principalmente contra gérmenes extracelulares. Se encuentra integrado por los siguientes linfocitos:

B1

Se origina en el hígado en etapa prenatal. Secreta IgM natural.

B (IRA – innate response activator B cells).

Pueden producir GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos) cuando hay inflamación. Secretan al igual IgM e IL-3.

B2

Se genera en la etapa posnatal y es el linfocito B convencional. Activado por el antígeno y transformado en célula plasmática, secreta anticuerpos.

BR

Se reconoce actualmente que el linfocito B puede actuar como regulador (BR) de la respuesta inmune por producir anticuerpos específicos para antígenos y por activar al linfocito T, se señala también como regulador de respuestas inmunes nocivas.

Linfocitos T

Son los responsables de la inmunidad celular y participan en la defensa contra bacterias, parásitos, protozoarios, virus y células con mutaciones cancerígenas.

Los dos principales subgrupos de linfocitos T son los linfocitos T cooperadores CD4+ y los CTL CD8+, que expresan receptores para el antígeno $\alpha\beta$ del linfocito T y actúan como mediadores de la inmunidad celular^{3,6}. Figura 12.

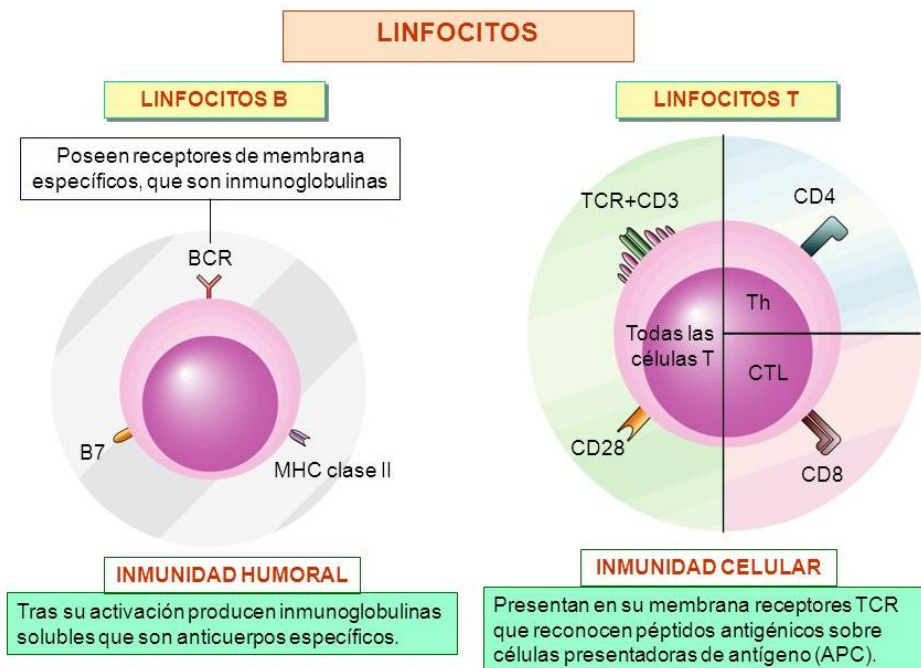


Figura 12 Linfocitos B y T. Fuente: <http://slideplayer.es/slide/315474/>

Células asesinas naturales (NK).

Son células linfoides que están estrechamente relacionadas con las células B y T. Se distinguen por la expresión de un marcador de superficie conocido como NK1.1, así como la presencia de gránulos citotóxicos. C

Constituyen 5 a 10% de los linfocitos en la sangre periférica; son asesinos eficientes de células, y atacan diversas células anormales, incluso algunas células tumorales y algunas células infectadas por virus.

Expresan receptores para inmunoglobulinas y, por ende, pueden cubrirse por sí mismas en anticuerpos que se unen a agentes patógenos o proteínas de agentes patógenos sobre la superficie de células infectadas, libera sus gránulos e induce muerte celular⁶. Figura 13.

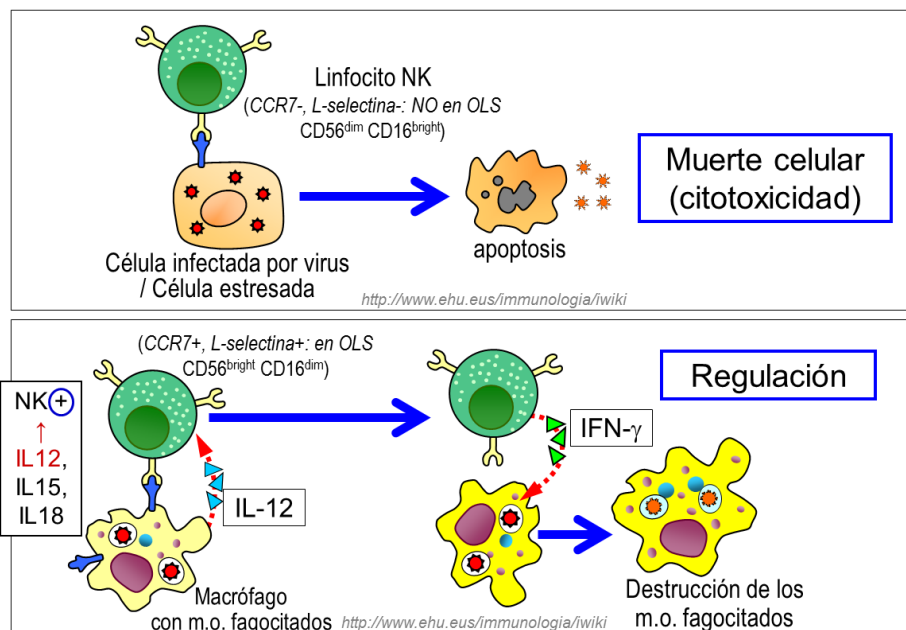


Figura 13 Células Natural Killer. Fuente:

http://www.ehu.es/immunologia/iwiki/?2_1_Inmunidad_innata_frente_a_bacterias_extracelulares



1.3.2 Células granulocíticas

1.3.2.1 Neutrófilo

Presentes en sangre entre 2.500 y 7.500 células por mm^3 . Son los más numerosos, ocupando entre un 55% y un 70% de los leucocitos. Circulan como células esféricas de unas 12 a 15 μm de diámetro con numerosas proyecciones membranas. Se tiñen pálidamente, de ahí su nombre. Su núcleo característico posee de 3 a 5 lóbulos separados por finas hebras de cromatina, por lo cual antes se los denominaba "polimorfonucleares" o simplemente "polinucleares", denominación errónea.

Se forman por hematopoyesis en la médula ósea, llamados también leucocitos polimorfonucleares, son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias. Se encargan de fagocitar sustancias extrañas (bacterias, agentes externos, etc.) que entran en el organismo. Pueden migrar a lugares de infección rápidamente tras la entrada de microbios.

1.3.2.2 Eosinófilo

Pertenece a la serie mieloide y su desarrollo es estimulado por las citocinas: interleucinas 3 (IL-3), 5 (IL-5) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Expresa gránulos citoplásmicos que contienen enzimas lesivas para las paredes celulares de los parásitos.

Cifra absoluta en la circulación: 0 – 350 células / mm^3

Vida media en la circulación de seis a doce horas y en tejidos de dos a cinco días.

Su núcleo, característico, posee dos lóbulos unidos por una fina hebra de cromatina, y por ello también se las llama "células en forma de antifaz".

1.3.2.3 Basófilo

Se cuentan de 20 a 50 células por mm^3 en sangre, comprendiendo un 0,2-1,2% de los glóbulos blancos. Presentan una tinción basófila, lo que los define. Segregan sustancias como la heparina, de propiedades anticoagulantes, y la histamina que contribuyen con el proceso de la

inflamación. Poseen un núcleo a menudo cubierto por los gránulos de secreción.

Su formación es estimulada por IL-3, IL-5, GM-CSF y TGF. Interviene en procesos inflamatorios alérgicos tisulares.

1.3.2.4 Monocito

Constituye alrededor de 5 a 10% de los leucocitos, y son un grupo heterogéneo de células que migran hacia tejidos y se diferencian hacia una diversa gama de células fagocíticas residentes en tejido. Recientemente se han identificado dos categorías amplias de ellos: los *monocitos inflamatorios* entran a los tejidos con rapidez en respuesta a infección; los *monocitos patrulla*, un grupo de menor tamaño, proporcionan un reservorio para monocitos residentes en tejido en ausencia de infección.

Los monocitos que migran hacia tejidos en respuesta a infección pueden diferenciarse en macrófagos específicos para tejido. Pueden desempeñar papeles diferentes, como residentes a largo plazo en tejidos, regulación, regeneración, participación de la respuesta inmunitaria innata, actividad fagocítica, incremento de la secreción de mediadores inflamatorios y citotóxicos, así como la capacidad para activar células T. Figura 14.

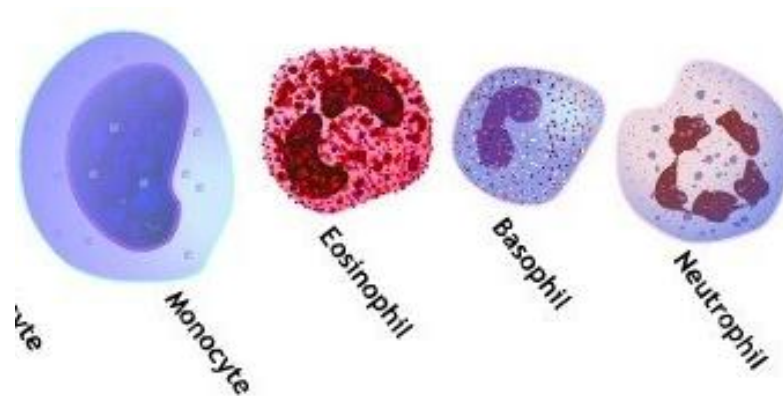


Figura 14 Células granulocíticas. Fuente: <http://blogmedicina.com/recuento-diferencial-de-leucocitos-en-sangre/>

1.3.3 Mastocito

La célula cebada, deriva directamente de la célula progenitora multipotencial y madura en los tejidos, presente en la piel y epitelios mucosos. Contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de histamina, expresan receptores para un tipo de anticuerpo llamado IgE. Proporcionan una defensa frente a los helmintos y otros microbios, pero también son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas. Figura 15.

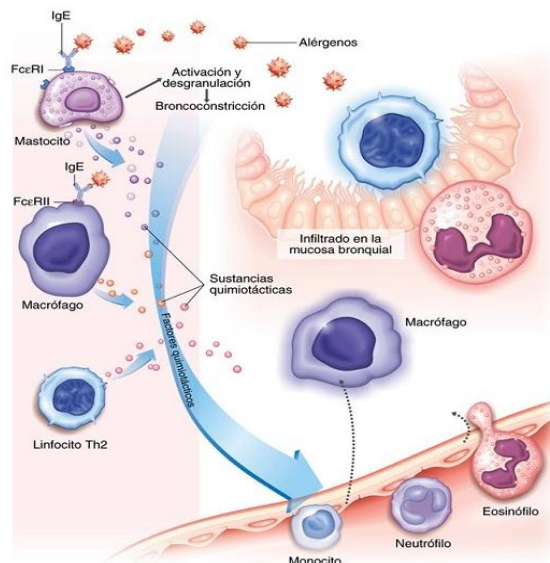


Figura 15. Mastocito. Fuente:

<https://sites.google.com/site/asmayvida/asma/patogenia-del-asma-bronquial>

1.3.4 Células dendríticas

Desempeñan las funciones separadas de captura de antígeno (Ag) en una ubicación, y presentación del antígeno en otra. Fuera de los ganglios linfáticos, las formas inmaduras de estas células vigilan el organismo para buscar signos de invasión por agentes patógenos, y captan antígenos que se han introducido al organismo o extraños. Procesan estos antígenos, y después migran hacia ganglios linfáticos, donde presentan el antígeno a las células T vírgenes, que se considera que pueden desempeñar funciones importantes en las respuestas innatas a las infecciones y la relación entre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas^{1,6}. Figura 16.

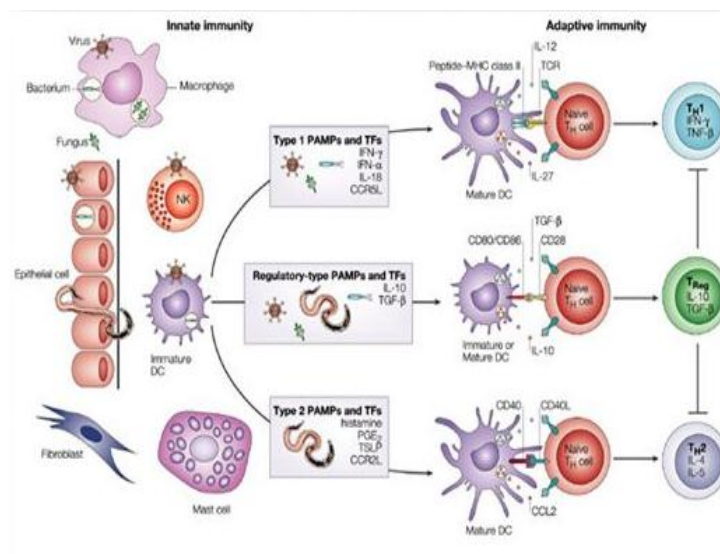


Figura 16 Células dendríticas. Fuente: <http://slideplayer.es/slide/117691/>



CAPÍTULO 2. SISTEMA Y LA RESPUESTA INMUNE

El sistema inmune puede ser considerado como un sistema homeostático que dentro de ciertos límites, contribuye a la integridad del organismo con la neutralización del peligro, tanto externo como interno, y con el reconocimiento y la preservación de lo propio.

La respuesta inmune constituye una compleja secuencia de eventos desencadenados por un estímulo (antígeno **Ag** o inmunógeno). En esta respuesta participan dos grandes integrantes del sistema inmune:

Sistema inmune natural o innato.

Sistema inmune adaptativo, específico o adquirido.

2.1 Sistema inmune natural o innato.

Se da en el individuo desde su nacimiento y lo capacita para responder de inmediato ante cualquier elemento nocivo externo, como patógenos, o interno, como células y tejidos dañados.

Implica las siguientes características:

Constitutiva o innata: Se encuentra genéticamente determinada y se expresa desde el nacimiento de forma permanente.

Espontánea: Se activa desde la primera vez que establece contacto con cualquier patógeno.

Inmediata: Actúa en el momento y el sitio donde detecta a un agresor.

Memoria: Nula, no se modifica con exposiciones repetidas al mismo patógeno en cuanto a tiempo y efectividad.

Poco específica: Detecta una gran diversidad de tipos de patógenos y células dañadas del hospedero a través de receptores.

Influye en la dirección de la respuesta adaptativa.



2.1.1 Barreras de defensa.

Los agentes nocivos, infecciosos o de otra naturaleza tienen que enfrentarse a múltiples señales de alarmas generadas en el sitio afectado.

Elementos anatómicos:

Piel. Protege a todo el organismo. Los queratinocitos son las células más abundantes en la superficie de la piel, las cuales impiden la penetración de elementos nocivos. Al morir y descamarse, eliminan las bacterias adheridas. Interaccionan con melanocitos, células de Langerhans y nervios; así como citocinas atrayentes de leucocitos (quimiocinas), pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y reguladoras e inactivadoras (IL-10 y TGF β).

Ojo. Los párpados y las pestañas ejercen protección mecánica, al igual que las lágrimas, que llevan al exterior elementos nocivos y contiene elementos bactericidas como lactoferrina, defensinas, fosfolipasa y lisozima.

Aparato respiratorio. Las vibrisas (vellos) nasales atrapan microorganismos que la secreción de moco, les ayuda a eliminar de forma mecánica junto con los cilios, que ejercen un efecto de barrido. Mecanismos de tos y estornudo, son importantes para la remoción de microbios atrapados en dichas estructuras.

Aparato digestivo. La saliva, elemento fundamental para la integridad y función bucal, contiene mucinas las cuales la lubrican, así como el proceso de digestión (amilasa, lipasa). Posee elementos bactericidas como lisozima, peroxidasa, defensinas y lactoferrina. El contenido de carbonato ayuda a neutralizar el ácido de las bacterias causantes de caries dental.

El esófago, con los movimientos de retro – pulsión, favorece el vaciamiento gástrico; en el estómago, inhibe el crecimiento bacteriano, se incluyen el moco, citocinas y quimiocinas, defensinas y fosfolipasas.

Elementos biológicos.

Microbiota. Compete con los patógenos por los nutrientes y por el espacio para adherirse a los epitelios, secreta ácidos grasos, peróxidos y bacteriocinas.



Elementos químicos.

Existen enzimas y proteínas que pueden destruir y/o actuar como receptores para atrapar microbios en los tejidos o en la circulación:

Colectinas, pentraxinas, picolinas, lisozima, lactoferrina, defensinas, catelicidinas, fibronectina, citocinas (TNF; IL1, 6, 8; interferones).

2.2 Sistema inmune adaptativo, específico o adquirido.

Empieza a actuar en el momento en que los integrantes de la inmunidad innata estimulan a los linfocitos a través de citocinas y los activan con la presentación del Ag correspondiente.

Tiene las diferentes características:

Específica. Reconoce a diferentes microbios de una misma clase, incluso a diferentes constituyentes o antígenos de un mismo microbio.

Memoria. Reconocimiento inicial por células del sistema inmune innato, presentado a los linfocitos, los cuales generan células de memoria.

Inducible. A través del ingreso o la adquisición de elementos nocivos.

Transferible. Elementos de la inmunidad adaptativa pueden transferirse de un individuo a otro.

2.2.1 Inmunidad celular

La principal célula involucrada es el linfocito T. Si responde con secreción de citocinas e inducción de apoptosis, recibe el nombre de linfocito T citotóxico (Tc, CD8); en cambio, si responde con la producción de citocinas, se denomina linfocito T de ayuda o cooperador (Th, CD4).

2.2.2 Inmunidad humoral.

El responsable es el linfocito B; al ser estimulado por un Ag, se transforma en célula plasmática, célula efectora que produce Ac's o Inmunoglobulinas (Ig's). Está dirigida principalmente contra gérmenes extracelulares^{1,3,5,6}. Figura 17.

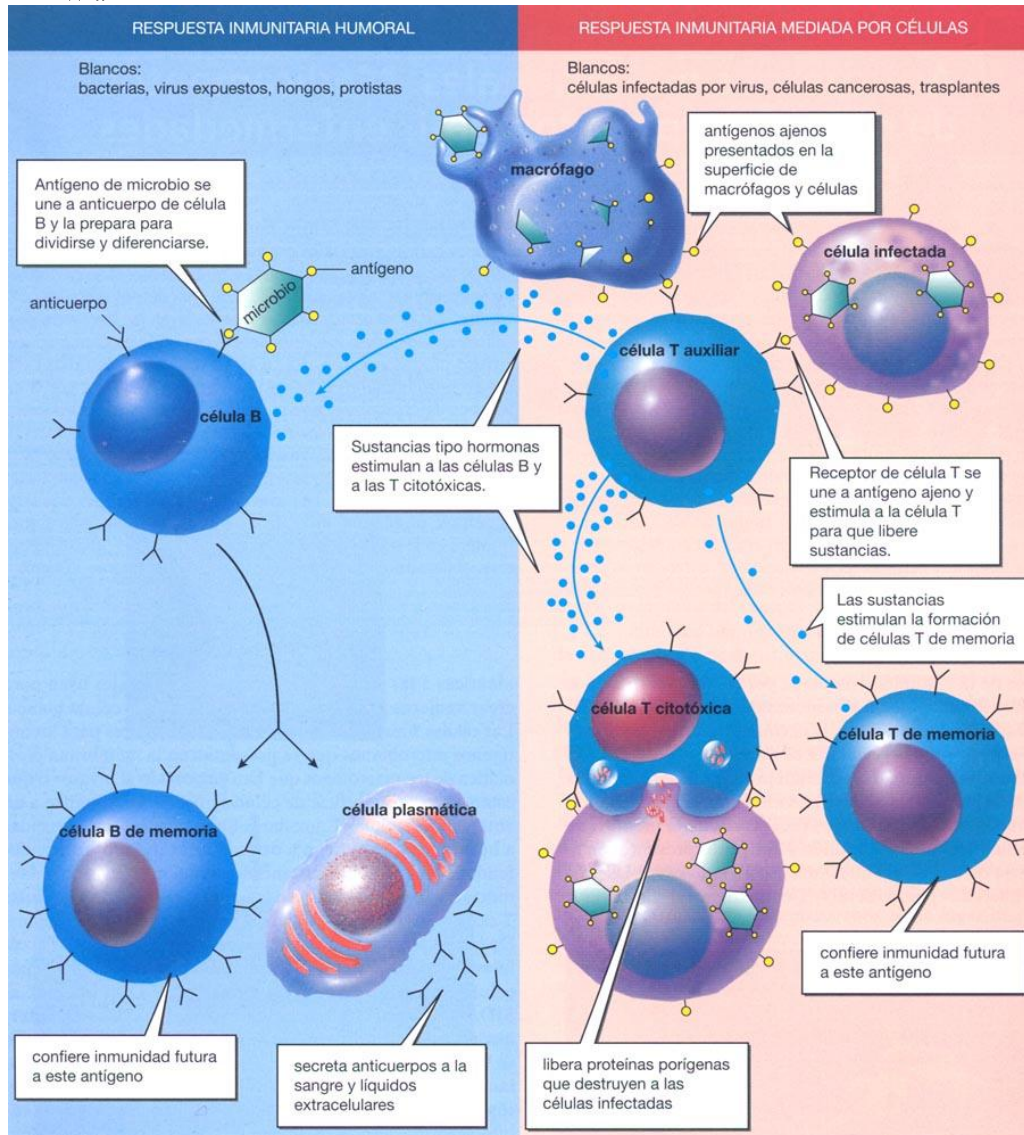


Figura 17. Inmunidad humoral y celular. Fuente: <http://lucero.blogspot.mx/2012/10/blog-post.html>



CAPÍTULO 3. FACTORES DE TRANSFERENCIA

3.1 Definición

El Factor de Transferencia (FT) es un agente natural que puede aumentar la capacidad para combatir las enfermedades y mejorar la calidad de vida. Es un hemoderivado que se emplea en el tratamiento de la inmunodeficiencia celular, consiste en un Extracto Dializable de Leucocitos (EDL) que contiene moléculas de bajo peso molecular que transfieren una reacción de hipersensibilidad en forma de antígeno dependiente y específica, capaz de transferir inmunidad mediada por células. Posee un efecto inmunomodulador al incrementar la cantidad de células inmunocompetentes, estimular fagocitosis y hematopoyesis, además de inducir la producción de citocinas [como la interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ) y TNF α .] Se encuentra en el calostro, la sangre y otras fuentes como las aviares. Esta fracción contiene una multitud de Factores de Transferencia correspondiente a la suma de las experiencias inmunes de los sujetos individuales, entre los que se han identificado la timosina, prostaglandinas, hipoxantina y nicotinamida^{8,9,10,15,35}.

Los extractos del Factor de Transferencia de origen murino, bovino o humano son complejos y contienen más de 200 moléculas con pesos moleculares entre 3.5 y 5.0 kDa, lábiles al calor y muy estables a bajas temperaturas, la actividad biológica se mantiene aún después de muchos años a temperatura entre -20 °C y -70°C. En relación con su peso molecular y su composición aminoacídica, no provoca reacción alérgica^{11,12}.

El EDL, con actividad de FT, puede ser obtenido de linfocitos de sangre periférica, nódulos linfáticos, bazo y placenta de varias especies. Es capaz de cruzar la barrera interespecie sin efectos adversos o pérdida de potencia. Puede ser preparado por linfocitos obtenidos por venipuntura, leucoforesis o linfoforesis y a partir de líneas celulares de un donante con una inmunidad celular elevada en respuesta a un antígeno determinado o

sensibilizando una línea celular con una preparación de especificidad conocida y de placenta^{19,30}.

Es indicado para un amplio espectro de enfermedades del sistema inmune celular. La dosis terapéutica es de 1 mg/ml, en un volumen total de 1 ml, estando la frecuencia de administración asociada a la patología del paciente. De forma general, el FT ha sido usado exitosamente para tratar enfermedades virales, parasitarias, neurológicas, micóticas y autoinmunes.

Se cuenta con formulaciones obtenidas, generalmente a partir de la inducción de virus, o de las fuentes naturales antes mencionadas, las que han proporcionado buenos resultados en su uso preclínico y clínico ante las diferentes patologías en las que se ha probado.

En cuanto a las vías de administración utilizadas, este producto es usualmente aplicado por inyección intramuscular o subcutánea, aunque también se ha demostrado que la vía oral parece ser igualmente efectiva. Si se desea obtener una acción más rápida, se puede utilizar la vía intravenosa^{14,15,16}.

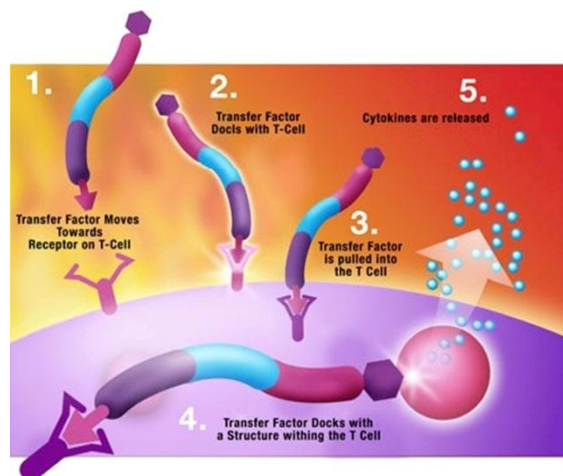


Figura 18.
transferencia.

Factores de
Fuente:

<http://4lifemallorca.blogspot.mx/p/que-son-los-factores-de-transferencia.html>

3.2 Antecedentes históricos.



Desde hace muchos años la respuesta inmune se fue aprendiendo poco a poco, la gente se dio cuenta que era fundamental para la vida tener una buena inmunidad.

La palabra inmunidad existe desde antes de Cristo, deriva del latín *inmunis*, se transformó este término con el fin de describir a alguien exento de enfermedades e infecciones. La inmunología ha tenido una importancia extraordinaria en los últimos años, esto se debió a que muchas de las enfermedades pudieron prevenirse gracias al descubrimiento de las vacunas, las cuales tuvieron un cambio en la densidad poblacional³⁵.

La transferencia adoptiva de la inmunidad mediada por células de forma antígeno – específica en humanos fue demostrada por primera vez por H. Sherwood Lawrence en el año de 1949, descubrió que la competencia inmunológica de un donador podría ser transferida a un receptor inexperimentado usando extractos de bajo peso molecular obtenidos de los glóbulos blancos, a los cuales estos extractos de moléculas pequeñas llamó Factor de Transferencia (TF, del inglés *Transfer Factor*), lo que abrió una nueva línea de investigación que trajo consigo un incremento en la comprensión de los mecanismos básicos del sistema inmune y el desarrollo de novedosas formas de inmunoterapia^{16,17,19}.

Según las investigaciones, se relata que la primera infección que se estudió la acción del Factor de Transferencia fue en la coccidiomicosis, causada por el hongo *Coccidioides immitis*, similar a la tuberculosis, con manifestaciones pulmonares muy parecidas, además de presentar lesiones cutáneas.

Lawrence demostró la transferencia de leucocitos viables provenientes de un donante normal con reactividad cutánea ante la tuberculina a otro individuo que inicialmente fuera sensible ante ésta, la misma respuesta también fue obtenida al administrar el extracto soluble de leucocitos provenientes de 20 ml de sangre, todo lo cual trajo consigo que el factor



responsable de este fenómeno se le denominara de esta manera, el término se reservó para aquellos componentes del Extracto Dializable de Leucocitos (EDL) capaces de transferir respuestas inmunológicas de un donante a un receptor dependientes de la acción de los linfocitos T.

Originalmente las preparaciones del Factor de Transferencia se administraban mediante inyección. Sin embargo, en la década de los 80's la ciencia médica descubrió en estudios posteriores que son igualmente efectivos cuando se administran por vía oral, al igual que se descubrió la eficacia y la compatibilidad de los factores de transferencia que venían de fuente animal.

Se sabe también que la primera leche de los animales mamíferos contiene naturalmente Factores de Transferencia que reflejan su experiencia inmunológica la cual se obtiene a través del calostro, ésta es una fuente rica de FT que transmiten al producto códigos de reconocimiento para identificar antígenos extraños potencialmente patógenos. En el lactante, la inmunidad inicial se establece rápidamente por medio de la leche materna, que es rica en inmunoglobulinas y FT. Es la manera en la que la naturaleza educa rápidamente el sistema inmune inexperimentado del niño, ya que se reporta que los niños que no reciben alimentación materna muestran una mayor susceptibilidad a infecciones, alergias y otro tipo de enfermedades oportunistas.

Se descubre que entre 2 – 20 ml de calostro por toma es suficiente para satisfacer las necesidades del recién nacido, aunque tiene menos contenido energético, lactosa, lípidos, glucosa, urea, vitaminas hidrosolubles y nucleótidos que la leche, pero contiene más proteínas, ácido siálico, vitaminas liposolubles E, A, K, y carotenos, minerales como sodio, zinc, hierro, azufre, selenio, manganeso y potasio, pero sobre todo contenidos elevados de inmunoglobulinas, especialmente IgA, FT, lactoferrina, linfocitos, macrófagos, oligosacáridos y citocinas, así como enzimas intestinales que ayudan a la digestión, como es el caso de la lactasa, cubriendo el endotelio del tubo digestivo evitando la adherencia



de microorganismos patógenos, facilitación de la colonización del tracto intestinal por lactobacilos. El cruce de los antígenos entre seres humanos y los animales ha sido posible ya que actualmente hay dos patentes que gobiernan la producción comercial de los factores de transferencia procedentes del calostro bovino y de las especies ovíparas, principalmente de las gallinas, que depositan sus factores de transferencia dentro del huevo.

Charles H. Kirkpatrick en 1983, junto con Borkowsky, modifican la purificación del Factor de Transferencia del protocolo original mediante el uso de una membrana de diálisis, y una segunda membrana de exclusión de 3,5 kDa, lo que permitió la identificación de moléculas con pesos moleculares mayores de 3,5 kDa que mostró la capacidad de unirse al antígeno. En 1992, el grupo de investigación Kirkpatrick caracteriza estas moléculas y ahora se establece que el Factor de Transferencia específico se encuentra constituido por péptidos de 5,0 kDa.

En 2000 Kirkpatrick obtiene FT específico mediante la inmunización de ratones y vacas con ovoalbúmina, glicoproteína D, y transferrina.

En el caso de nuestro país este descubrimiento fue retomado en la década de los setenta por el doctor Sergio Estrada Parra y su grupo de trabajo de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional. Desde entonces y hasta nuestros días, el inmunólogo Estrada Parra ha dirigido diferentes líneas de Investigación encaminadas a la obtención de extractos leucocitarios humanos para su uso como medicamento autorizado.

Gracias a esto, México cuenta hoy con un inmunomodulador seguro y eficaz, único en su ramo y registrado ante las autoridades sanitarias de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), con el nombre de Transferón.

Desde su descubrimiento, los extractos leucocitarios han mostrado su potencial como herramienta terapéutica, por ello varios países se han dado a la tarea de desarrollar procesos farmacéuticos, iniciando con Estados Unidos, pionero y patente de su propia marca 4 Life Transfer Factor y Transfer Factor Plus, Cuba (HEBERTRANS), República Checa y nuestro país, respectivamente⁸⁻¹⁶. Figura 19.



Figura 19 Henry Sherwood Lawrence, descubridor del Factor de Transferencia.

Fuente: <https://www.emaze.com/@AOZWTQZQ/4life-plan-de-negocio>

3.3 Mecanismo de acción

Los FT no transfieren anticuerpos ni los crean directamente, sino que su función es la de modular y dirigir a las células del sistema inmunitario a reconocer ciertos antígenos específicos. Esta molécula actúa de manera indirecta cooperando con el sistema inmunitario para hacerlo más competente en su respuesta¹⁷.

La variedad de mecanismos y acciones de los FT, su origen natural y la falta de contraindicaciones amplían la esfera de su aplicación. Los componentes específicos al antígeno de los FT influyen en la actividad de

macrófagos y linfocitos T- citotóxicos, ayudando de este modo al sistema inmunitario a reconocer ciertos microorganismos y antígenos.

Un aspecto muy importante de los efectos de los factores de transferencia es la activación no específica de reacciones macrofágicas que contribuyen a completar la fagocitosis, reconocimiento de cualquier antígeno por los macrófagos y su presentación a otras células inmunocompetentes.

Finalmente se ha observado que el FT induce la producción de RANTES (Por sus siglas en inglés *Regulated upon Activation, Normal T – cell Expressed, and Secreted*), una citocina quimiotáctica que juega un papel activo en el reclutamiento de leucocitos en los sitios inflamatorios y tiene un efecto importante sobre los linfocitos T de memoria¹¹. Figura 20.

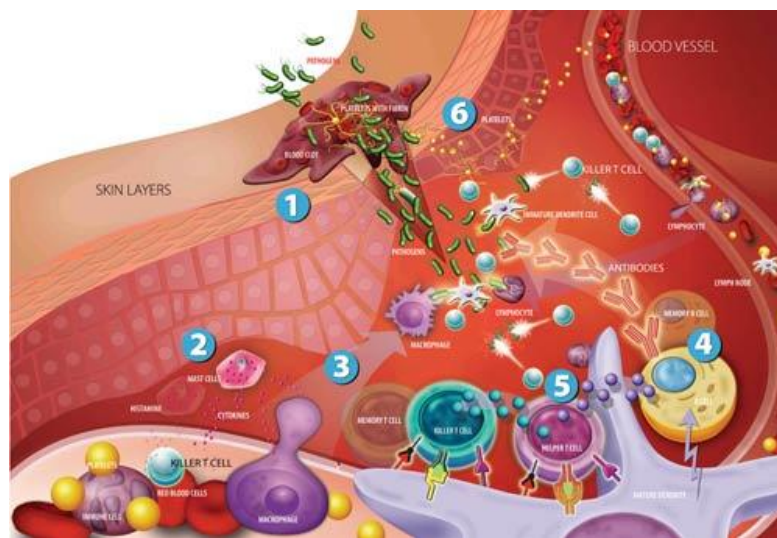


Figura 20 Mecanismo de acción. Fuente:

<http://www.dietametabolica.es/factortransferencia.htm>

3.4. Componentes de los factores de transferencia.

Siendo un inmunomodulador versátil, los factores de transferencia inducen, modifican o normalizan la respuesta inmunitaria. Dependiendo del tipo de trastorno, estimula la inmunidad débil, o normaliza o mejora las reacciones inmunitarias lentas, impidiendo así la arremetida de los procesos patológicos.

Las preparaciones de FT transmiten la información inmunitaria a través de tres fracciones principales que toman sus nombres por sus efectos descubiertos en el sistema inmunológico.

Factor Inductor: Traslada una respuesta inmunitaria aparente madura como quimiotaxis del donante al receptor.

Específica al antígeno: Son un conjunto de ciertos antígenos y citocinas que ayudan al sistema inmunitario a reconocer ante muchos microorganismos y antígenos.

Supresor: Evita que el sistema inmunológico se enfoque y emita toda su fuerza en una infección ya vencida ignorando nuevos invasores. Regulan la intensidad de la respuesta inmunitaria, previniendo así las reacciones de autoinmunidad. Las citocinas, que son una parte de la composición de los FT, regulan las funciones de las células supresoras, ayudando a mantener una reacción inmunitaria adecuada y el grado de activación del proceso, con el fin de hacer las reacciones de forma predecible y manejable^{9,13,29,30}. Figura 21.

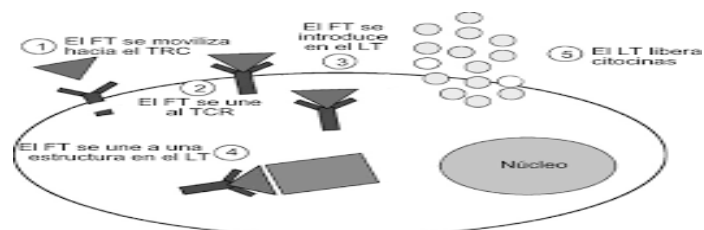


Figura 21. Componentes. Fuente: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-factores-transferencia-terapeutica-medica-S0025775310005774>



CAPÍTULO 4. FACTOR DE TRANSFERENCIA

La utilización de moduladores de la inmunidad es uno de los principales medios para mantener una función normal del sistema inmunitario y para la restauración de la inmunidad ante estas condiciones de inmunodeficiencia.

El EDL se ha utilizado para el tratamiento de muchas enfermedades sistémicas, cabe señalar que este trabajo de tesina se pone a consideración como un parteaguas para su aprovechamiento en investigaciones posteriores, ya que a pesar de ser descubierto hace más de cuatro décadas y a pesar de que mucho se ha investigado, aún no existe un consenso sobre su estructura química, aunado a ello se pretende describir algunos de los efectos observados en algunas de las enfermedades sistémicas que han tenido mejor respuesta terapéutica.

4.1 Factor de Transferencia en el tratamiento de asma.

El asma es un síndrome clínico complejo, que se distingue por obstrucción variable, hiperreactividad e inflamación de las vías aéreas. Su prevalencia e incidencia es de 10 a 15% en edad pediátrica y es la enfermedad respiratoria crónica más común en la población.

Uno de los componentes más importantes en su patogénesis es el proceso inflamatorio, la cual es inducida por un alérgeno que provoca la acumulación de células inflamatorias (células cebadas, eosinófilos, linfocitos, etc.) y la liberación de sus productos. El centro celular de este proceso implica la participación de linfocitos T CD4+ de memoria que producen citocinas tipo Th0, como la interleucina 4 (IL-4).

El tratamiento actual de los pacientes con asma está encaminado a disminuir el proceso inflamatorio. Los glucocorticoides son el tratamiento

más efectivo. Debido al adelanto en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la alergia, se han identificado algunos puntos que pueden conducir a tratamientos novedosos para tratar las enfermedades alérgicas en el futuro, de los que cabe señalar al Factor de Transferencia.

Con este inmunomodulador, se ha observado disminución de las crisis asmáticas y de la frecuencia de infecciones respiratorias.

De acuerdo con reportes realizados, se continúa con el tratamiento convencional. La administración del FT es un complemento a dicho tratamiento. Se administra en dosis de 1 U/día durante cinco días; posteriormente, 1 U a la semana durante cinco semanas, y después, 1 U cada 15 días durante nueve quincenas.

Estos estudios abren la posibilidad de más y nuevas opciones de tratamiento, aunque los glucocorticoides son de utilidad innegable, recetar algún inmunomodulador para acortar el tiempo de consumo de los primeros ha sido relevante para estos casos^{18,20,21,30}. Figura 22.

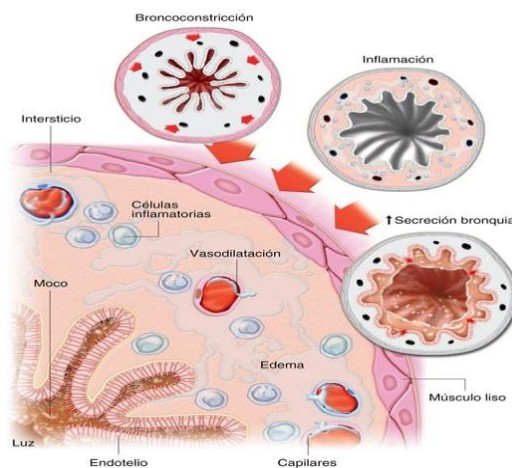


Figura 22

Patogenia del asma bronquial. Fuente:

<https://sites.google.com/site/asmayvida/asma/patogenia-del-asma-bronquial>



4.2 Factor de Transferencia en el tratamiento del Virus del Papiloma Humano.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo. Es persistente en 5 – 10% de los casos y es un factor de riesgo para neoplasia intraepitelial cervical, es un miembro de la familia papilomavirus, de los que la mayor parte de los casi 200 subtipos conocidos no causan síntomas. De 30 a 40% se transmiten por contacto sexual e infectan la región anogenital. Por lo general, la infección desaparece en 90% de los casos en los primeros dos años, se limita a células basales del epitelio estratificado de piel y membranas mucosas, la evaluación ginecológica y la prueba del Papanicolau son los procedimientos habituales de detección primaria. El periodo de latencia va de meses a años, antes que las lesiones se desarrollen. El serotipo de VPH 16 se relaciona con 15% de las infecciones. Además del genoma viral, otras condiciones que hacen que una lesión evolucione a precancerosa son: infección cervical persistente por VPH, epitelio metaplásico inmaduro del cuello uterino, múltiples parejas sexuales, inflamación crónica por otras infecciones, respuesta inmunológica deficiente del hospedero, número de embarazos, tabaquismo, que además de tener un efecto carcinogénico directo, favorece la inmunosupresión local, ya que el moco cervical de las fumadoras contiene metabolitos carcinogénicos del tabaco y altera la producción de citocinas, disminuye la actividad de los linfocitos T, reduce el número de CD4+, células NK y la producción de inmunoglobulinas A y G, administración prolongada de anticonceptivos hormonales, dieta, predisposición genética y estilo de vida.

El grado y profundidad de atipia celular y la paridad decidirán el plan terapéutico. Los tratamientos pueden ser destructivos o escisionales. Los primeros incluyen termocoagulación, diatermocoagulación, criocoagulación y vaporización con láser; mientras que los escisionales

son: conización (que puede ser con bisturí frío, láser o asa diatérmica) y la histerectomía.

En los reportes encontrados, el FT induce la remisión del VPH persistente, al incrementar la citotoxicidad contra el virus y la secreción del INF al inhibir la replicación de los virus, estimular la proliferación de las células B favoreciendo la producción de anticuerpos y la expresión del MHC I y activación de las células NK. Como tratamiento coadyuvante se administra en dosis de 1 U de manera diaria durante cinco días y posteriormente 1 U semanal por espacio de cinco semanas²²⁻²⁶. Figura 23.

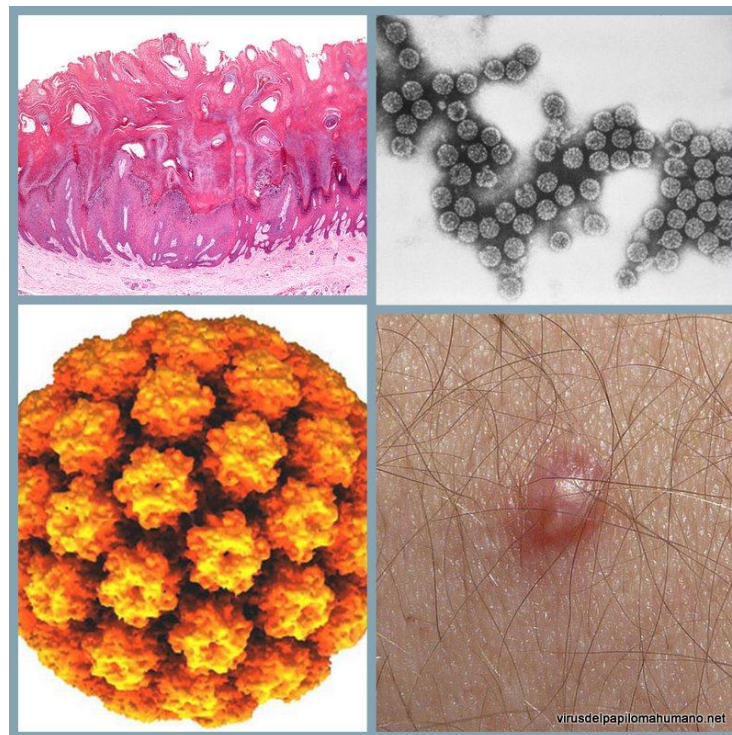


Figura 23. Virus de Papiloma Humano. Fuente:

<http://virusdelpapilomahumano.net/que-es-el-virus-del-papiloma-humano/>

4.3 Factor de Transferencia en el tratamiento de VIH – SIDA

La inmunodeficiencia secundaria, conocida también como inmunodeficiencia adquirida, es la pérdida de la función inmunitaria que se produce por exposición a un agente externo, a menudo una infección. Tal es el caso del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que se produce por infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que a grandes rasgos podemos describirla como una enfermedad que debilita el sistema inmune de manera gradual, por lo que el cuerpo humano se ve imposibilitado para combatir las infecciones que se presentan. Debido a que el ayudador T CD4 es el receptor para el virus de VIH, infecta principalmente a estas células. Al día de hoy el virus no tiene cura pero existen tratamientos que pueden reducir la velocidad con la que el VIH ataca el cuerpo, los tratamientos antirretrovirales reducen la carga viral y controlan la enfermedad. Lo anterior induce al empleo del FT como adyuvante al tratamiento convencional, ya que beneficia considerablemente a una persona ayudando al organismo a recuperarse de los efectos de la enfermedad de una manera más rápida y la cantidad de infecciones oportunistas sean reducidas.

En la terapia para el VIH, se le administra al paciente 1U 3 veces al día durante dos semanas, en el seguimiento se receta series repetidas de acuerdo a la base de los resultados de la investigación sobre el estado inmunitario del paciente. Figura 24 y 25.

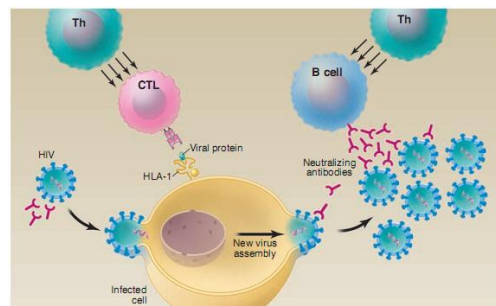
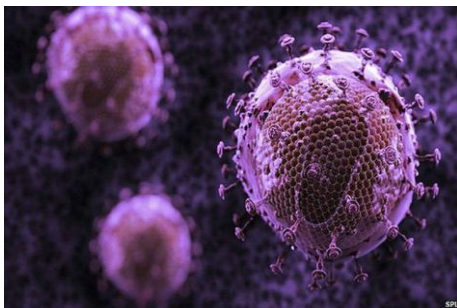


Figura 24 y 25 Virus de VIH – SIDA. Fuente:

http://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/12/141202_salud_vih_evolucion_il

4.4 Factor de Transferencia en el tratamiento de Hepatitis Viral

Los mecanismos inmunitarios desestabilizados desempeñan un papel principal en la patogénesis de la hepatitis parenteral (se menciona sólo para B y C). A pesar de la considerable experiencia en el tratamiento de las hepatitis virales, incluyendo las crónicas, se discuten aún las alternativas de tratamiento, mediante las cuales el tratamiento con interferón (INF) tiene mayor relevancia. La necesidad de emplear FT para este tipo de pacientes ha sido el resolver los efectos adversos que manifiesta el paciente, como fatiga, dolor, fiebre, y astenia, así como los costos que implica este tratamiento. Se administra 1 U tres veces al día durante 14 días o hasta conseguir la normalización de los niveles de aminotransferasas, así como control mediante ultrasonido después de tres meses. En base a estudios realizados, se demuestra el incremento de células CD4 y CD8 en un 71% de los casos²⁷⁻³⁴. Figura 26.

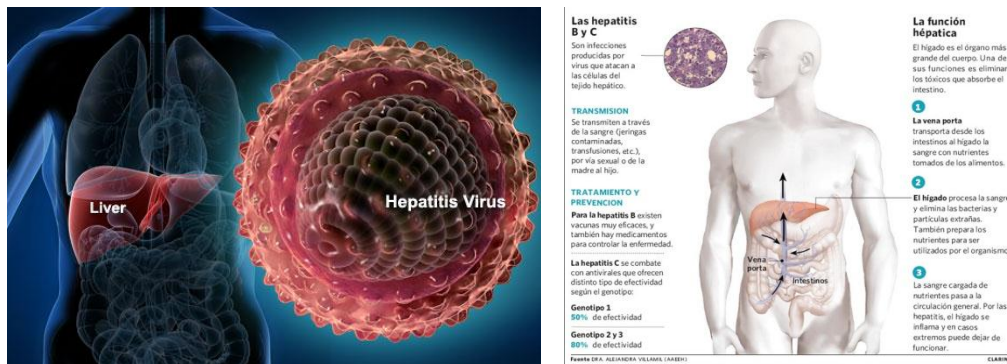


Figura 26 Virus de Hepatitis. Fuente:

<http://www.webmd.com/hepatitis/ss/slideshow-hepatitis-overview>



CONCLUSIONES

El sistema inmunológico es una red sofisticada de células y moléculas que procura mantener constantemente nuestra salud e integridad física contra invasores microbianos cada vez más resistentes.

Los Factores de Transferencia se han estudiado desde hace más de 60 años, son de composición y estructura aminoacídica, tienen propiedades en la respuesta inmunitaria y efectos benéficos en la salud humana. Sin embargo, es un grupo de moléculas con gran complejidad que faltan por caracterizar y optimizar.

Podemos describirlas como citocinas de bajo peso molecular que transfieren inmunidad celular local y sistémica, transfieren respuestas inmunitarias específicas sobre la presencia de una amenaza al sistema inmunitario.

Los informes cubren el éxito de los Factores de Transferencia para enfrentar enfermedades virales, parasitarias, micóticas, malignas, neurológicas y autoinmunes. Ha demostrado su sencilla administración en personas de cualquier edad y sexo como un simple coadyuvante, hasta el día de hoy no se han reportado efectos adversos después de la administración.

En la mayoría de las investigaciones publicadas sobre el uso del Factor de Transferencia, ya se encontraba presente la enfermedad y el cuadro sintomático, aunque el efecto terapéutico está más encaminado en la prevención misma, estos resultados siempre han sido favorables en mejorar el cuadro clínico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abbas, A; Lichtman A. Inmunología celular y molecular. 8^a ed. España. Ed. Elsevier, 2015. Pág. 13 – 33, 51 – 54.
2. Rojas – Espinosa, O. Inmunología (de memoria). 3^a ed. México. Ed. Médica Panamericana, 2006. Pág. 57 – 74.
3. Vega, G. Inmunología básica y su correlación clínica. México. Ed. Médica Panamericana, 2014. Pág. 27 – 35.
4. Murphy, K; Travers, P. Inmunología de Janeway. 7^a ed. México, D.F., Mc Graw – Hill Interamericana Editors, 2009. Pág. 259, 273 – 277.
5. Goldsby, R; Kindt, T; et.al. Inmunología. 5^a ed. México, D.F. Mc Graw – Hill InteramericanaEditors, 2004. Pág. 25 – 57.
6. Owen, J; Punt, J; et. al.KUBY. Inmunología. McGraw – Hill Interamericana Editores. México, 2014. Pág. 37 – 40.
7. Junqueira, L.; Carneiro, J. Histología básica. 6^a ed. Madrid. ElsevierMasson, 2006. Pág. 254.
8. Aldana, K.; Cosme, K.; Porras, D; et al. Ensayo de Primera Ola del Factor de Transferencia (HEBERTRANS). Rev. CENIC Ciencias Biológicas. Vol. 35. N° 3. 2014. Pág. 196 – 201.
9. Hurd, L. Los factores de transferencia y la salud humana. Rev. Total Health. Vol. 27, N° 6, 2013.
10. Sánchez – González, D; Sosa – Luna, C; Vázquez – Moctezuma, I. Factores de transferencia en la terapéutica médica. (Hallado en www.elsevier.es/medicinaclinica) 2010.
11. Barrón – Pérez, R; Chávez – Sánchez, R; Estrada – García, I. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. Rev. Alergia México, 2007. Vol. 54. N° 4. Pág. 134 – 139.
12. Lawrence, SH; Borkowsky, W. A new basicfortheimmunoregulatoryactivities of transfer factor: anarcanedialectic in thelanguage of cells. Rev.CellImmunology. 2003, Vol. 82. Pág. 102 – 116.



13. Rozzo, SJ.; Kirkpatrick, C. Purification of Transfer Factor. *Rev. Mol Immunology*. 2012. Vol. 29.
14. Fabre, R; Pérez, M.; Aguilar, D; Rangel, M; et. al. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. *Clín Exp. Immunology*. 2004. Pág. 136, 215 – 223.
15. Cruz, B; Nieves, R; et. al. Evolución clínica de pacientes tratados con factor de transferencia. *Rev. Cubana Hematología*. Vol. 20. N° 3. 2006. Pág. 1561 – 1569.
16. Ojeda, M; Chávez, L; Rodríguez, L, et. al. Dialyzable Leucocyte Extract (DLE) modulated CCR5, CXCR4, and MIP - 1 α . *Biología aplicada*, 2001.
17. Cantillo, A.; Sánchez, K.; Vega, M. Efecto de la pasteurización en las propiedades al Factor de Transferencia. *Rev. Biología aplicada*. 2011. Vol. 18.
18. Lagresa, MN. Experiencias con el uso de EDL en infecciones respiratorias frecuentes y/o crónicas. *Biología aplicada*. 2008.
19. Aldana, L.; Prats, P.; Merino, N. Ensayo de seguridad del factor de Transferencia, obtenido a partir de células sin inducir, administrado por vía intramuscular en ratas Sprague – Dawley. *International Symposium of Interferon and Cytokines*. 2011.
20. Espinosa, S.; Orozco, S.; Plaza, A. Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente. *Rev. Alergia México*. 2009. Vol. 56. N°3. Pág. 67 – 71.
21. Cabezas, R.; Hernández, A.; Selman, M. El factor de transferencia como inmunomodulador en el asma bronquial extrínseca, estudio de 150 casos. *Rev. Investigaciones Médico – Quirúrgicas*, 2011. Vol. 18. E22.
22. Sotelo, J.; Martín, B. Efectividad del factor de transferencia en pacientes con Virus del Papiloma Humano genital persistente. *Rev. Alergia México*. 2012. Vol. 59. N° 3. Pág. 97 – 106.
23. Bosch, FX.; De Sanjosé, S. The Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *DisMorfera*. 2007. Vol. 23. Pág. 213 – 227.



24. Rosa, M.; Fachel, JM.; Rosa, D., et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J. Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199. Pág. 617 – 625.
25. Sapp, M. Structure, attachment and entry of polyoma – papillomaviruses *virology.* 2009. Vol. 384. Pág. 400 – 409.
26. Norma Oficial Mexicana NOM – 014 – SSA2 – 1994 (modificación) para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervico – uterino. *Diario oficial de la Federación.* 31 de mayo del 2007.
27. Fernández – Ortega, C.; Ojeda, M.; Rodríguez, L. NF – kb Down Regulation is a common target for the inhibition of TNF Production and HIV Replication by the Dialyzable Leucocyte Extract (DLE). *International Symposium of Interferon and Cytokines.* 2011.
28. Vitela, N. “Transferencia de inmunidad” (Hallado en <http://reforma.com/vida> . 2010).
29. Bravo, A.; Téllez, R.; Uribe, S. El factor de transferencia como inductor de la expresión de RNAm de IFN – γ e IL – 2 en pollos vacunados contra influenza aviar. 2009. (Hallado en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci>).
30. Vorebiev, A. Telmaikh, V. et al. Uso de factores de transferencia en la rehabilitación inmunológica después de enfermedades infecto – inflamatorias y enfermedades somáticas. 2014. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Federación Rusa. Carta metodológica.
31. Sulkowski, M. Hepatitis C Virus Infection in HIV – infected patients *curr. Infect Dis Rev.* 2011. Vol. 3. Pág. 469 – 476.
32. Hennen, W.; Groove, P. Factor de transferencia mejorado. Woodland Publishing. 2008.
33. Blum, H.; Current and Evolving Therapies for hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2009. Pág. 1199 – 1202.
34. Álvarez, F.; Factor de Transferencia. Selección *Gaceta Politécnica.* Instituto Politécnico Nacional. Septiembre, 2011. Año 4. Vol. 4. Pág. 34 – 42.