

**Ministerio de Salud y Desarrollo Social
de la Federación Rusa**

Uso de los Factores de Transferencia
en la Rehabilitación Inmunológica después
de Enfermedades Infecto-Inflamatorias
y Enfermedades Somáticas

CARTA METODOLÓGICA

Moscú, 2004

**MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL
DE LA FEDERACIÓN RUSA**

“APROBADO”

Director del Servicio Médico y el
Departamento de Desarrollo de Tratamientos para
Instituciones de Recuperación de la Salud (Curortología)

Firmado y Sellado por
R.A. Kiralfin

30.07.04 No. 14/231

**USO DE LOS FACTORES DE TRANSFERENCIA
EN LA REHABILITACIÓN INMUNOLÓGICA
DESPUÉS DE ENFERMEDADES
INFECTO-INFLAMATORIAS Y ENFERMEDADES
SOMÁTICAS**

Carta Metodológica

Moscú, 2004

Copyright © 2005 por el Centro de MicroNutrientología

Publicado por
Centro de MicroNutrientología
Moscú, Federación Rusa

Impreso en Estados Unidos de América

Esta comunicación presenta los resultados de las pruebas clínicas que fueron diseñadas para estudiar la eficacia de un producto complejo derivado del calostro, Transfer Factor TM (y Transfer Factor Plus TM), en diversas condiciones patológicas y la influencia de los mediadores celulares, que están incorporados en Transfer Factor Plus, sobre diferentes componentes del sistema inmunitario. Los autores entregan recomendaciones acerca del uso de los productos Transfer Factor en la práctica médica.

Esta carta metodológica fue considerada y aprobada por en la reunión de Coordinación Central del Consejo Metodológico de la Universidad Estatal de Medicina Altay (protocolo N° 4, 11.05.2003) y enviada al Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Federación Rusa para su consideración.

Autores:

Académico A.A. Vorebiev, Academia Rusa de Ciencias Médicas (ARCM), científico con honores de la Federación Rusa (FR), Doctor en Inmunología.

Profesores Iu.V. Telmaikh, MD y E.O. Khalturina, MD, Academia Rusa Médica Sechenov, HM, FR.

Profesor M.V. Kiselevsky, MD, Centro Ruso Blokhin de Investigación sobre el Cáncer, ARCM.

Doctor N.V. Karbuisheva, MD, Profesor V.M. Granitov y Profesores Asociados A.S. Khabarov, D.V. Kipriyanov, N.Iu. Raiu, Hospital Municipal N°5, Universidad Estatal de Medicina Altay, Barnauf.

Candidato de Ciencias Médicas L.V. Sultanov, E.Iu. Kozhenikova, S.I. Belyikin, Centro Regional Altay para Prevención y Control del Sida.

Profesores V.A. Dadali, A.V. Rak, E.S. Stopnyik, Candidatos G.A. Baslovich, L.B. Gaykosvskaya, Academia Estatal de Medicina Mechnikov, San Petersburgo.

Doctores E. Oganova, MD y C.W. McCausland, Ph.D. en Ciencias Químicas, 4Life Research, EE.UU.

Profesor Asociado G.M. Letifov, MD, Universidad Estatal de Medicina Rostov.

Revisores:

Académico B.A. Tuteliau, Director del Instituto de Investigación en Nutrición de la ARCM.

Profesor A.V. Karsulov, MD, Departamento de Inmunología Clínica, Academia Médica Sechenov, Moscú.

Contenido

1. Prefacio	4
2. Conceptos Actuales sobre el Desarrollo de los Mecanismos de Respuesta Inmunitaria y los Principios de Restauración de las Funciones Deterioradas de Células Inmunitarias	6
3. Factores de Transferencia Derivados del Calostro – Una Nueva Generación de Agentes Inmunomoduladores	10
4. El Uso de Factores de Transferencia en Diversas Enfermedades	14
5. Métodos para la Utilización de Factores de Transferencia y Dosis Recomendadas	22
6. Conclusiones	23
7. Referencias	25

1. Prefacio

Los avances de la civilización, el progreso científico y tecnológico y los logros en medicina no han ayudado a reducir la incidencia de las enfermedades infecciosas y no infecciosas que afectan a la población del planeta. Por el contrario, el número de enfermedades oncológicas, cardiovasculares, respiratorias y endocrinas así como los desórdenes neuropsiquiátricos está creciendo.

Han aparecido un nuevo grupo de las así llamadas infecciones, incluyendo el SIDA, tipos parenterales de hepatitis y otras. La población del planeta ha experimentado una disminución de la resistencia general a causa de desfavorables factores sociales (desnutrición), ecológicos (la contaminación de la atmósfera y del ambiente, gran parte de la cual se deriva de las tecnologías modernas) y médicos (uso injustificado de algunas medicinas, narcóticos, alcohol, estrés y otros), lo que representa una de las causas de la situación existente. Todos estos factores son perniciosos para el sistema inmunológico y pueden causar inmunodeficiencia.

La utilización de moduladores de inmunidad es uno de los principales medios para mantener una función normal del sistema inmunitario y para la restauración de la inmunidad ante condiciones de inmunodeficiencia. Los moduladores inmunitarios son sustancias, tanto naturales como sintéticas, capaces de estimular o suprimir el sistema inmunitario.

En la práctica médica se utilizan una multitud de moduladores de la inmunidad, pero su eficacia y otras propiedades que definen su seguridad, simplicidad de uso y economía difieren ampliamente (A.A. Vorobiev, Boletín No. 4, 2002, de la ARCM). Los moduladores naturales endógenos de la inmunidad, que contienen sustancias básicas que participan en el proceso de la regulación de la inmunidad, son los más aceptables y adecuados para los seres humanos. Al estar compuestos por péptidos naturales obtenidos del calostro de la vaca, Transfer Factor™ es considerado como uno de esos moduladores de inmunidad. La función principal de estos péptidos en el cuerpo es proporcionar protección inmunitaria contra los microbios (bacterias, virus, hongos y/o protozoos), células cancerosas y otros antígenos capaces de perturbar procesos vitales para el cuerpo.

Transfer Factor estimula los componentes celulares del sistema inmunitario (especialmente los linfocitos asesinos –células NK–), activa la síntesis inmunocitocinética y regula las funciones inmunitarias.

Transfer Factor es superior a otros moduladores, incluso muy conocidos, por ser extremadamente eficaz en la mejora del sistema inmunitario. Posee un amplio espectro de acción, es seguro, se utiliza en forma oral –como cápsulas gelatinosas–, no causa reacciones adversas y es eficaz tanto en adultos como en niños.

Transfer Factor ha sido utilizado exitosamente durante muchos años en el tratamiento y prevención de infecciones causadas por bacterias, virus y hongos, enfermedades parasitarias, tumores malignos, condiciones autoinmunitarias, desórdenes neurasténicos, alérgicos y endocrinos, inmunodeficiencias primarias y secundarias y enfermedades acompañadas de trastornos de las funciones inmunitarias.

Los productos Transfer Factor TM y Transfer Factor Plus [®] han sido estudiados ampliamente en las clínicas e instituciones de investigación rusas. Esto ayudó a generalizar los resultados clínicos, dándoles forma de recomendaciones metodológicas. Esta carta metodológica tiene por objeto poner a disposición de los médicos, estudiantes de medicina, residentes clínicos y postgraduados información actual respecto de la respuesta de los mecanismos del sistema inmunitario a factores virales y bacterianos exógenos, y respecto de a las propiedades de los productos Transfer Factor y de los resultados de los estudios orientados a la evaluación de su eficacia en diversas condiciones patológicas.

Académico Anatoloy A. Vorobiev
Academia Rusa de Ciencias Médicas
Científico Premiado de la Federación Rusa
Doctor en Inmunología

2. Conceptos Actuales sobre el Desarrollo de los Mecanismos de Respuesta Inmunitaria y los Principios de Restauración de las Funciones Deterioradas de Células Inmunitarias

Las últimas décadas del siglo XX y los comienzos del siglo XXI se caracterizaron por una alta tasa de enfermedades infecciosas conectadas con la proliferación de microorganismos patógenos y un aumento de la agresividad de la microflora oportunista.

La importancia del problema de la prevención de enfermedades infecciosas se ha hecho especialmente notoria debido al surgimiento de enfermedades antes desconocidas (SIDA) y a la ausencia de tratamientos profilácticos eficaces para una cantidad de infecciones bien conocidas (enfermedades respiratorias agudas, infecciones intestinales agudas, etc.).

La alta tasa de infecciones virales y bacterianas se debe no sólo a la resistencia desarrollada por los microorganismos sino también por sus desórdenes en los mecanismos protectores del huésped, que son el resultado de numerosos factores internos y externos de riesgo, y de inmunodeficiencia congénita y adquirida.

A pesar de los notables avances en el campo de la profilaxis específica y las terapias antibacterianas de las enfermedades infecciosas, el problema sigue siendo importante debido a la resistencia de los microorganismos patógenos a los métodos modernos de tratamiento. La situación parece ser un eterno combate entre los microorganismos patógenos y los seres humanos en la lucha por la supervivencia. En esta situación, la única alternativa a la vacuna o la terapia antibacterial es el uso de inmunomoduladores que mejoren las funciones específicas y no específicas de la función del sistema inmunitario. Los inmunomoduladores pueden demostrar que son muy valiosos en el fortalecimiento específico de la inmunoprofilaxis durante estimulaciones de emergencia, cuando los mecanismos defensivos del cuerpo enfrentan el desafío de una infección virulenta, cuando se encuentran frente a un organismo patológico desconocido, en casos de un mayor riesgo de infección o cuando fracasan los tratamientos convencionales.

La inmunogenicidad y el reconocimiento del antígeno desempeñan un papel importante en la definición del carácter de las interrelaciones entre un agente externo y el huésped y la formación de la inmunidad específica adecuada ^(35, 48). La fagocitosis de microorganismos, seguida por la digestión intracelular, es la fase inicial de una reacción inmunitaria. Los neutrófilos y los macrófagos polimorfonucleares son las principales células fagocíticas. Una cascada de reacciones enzimáticas promueve la activación de la inmunidad humoral vinculada a factores no específicos (componentes complementarios) aumentando así la permeabilidad capilar, mejorando la quimiotaxis de los leucocitos polinucleares y dando como resultado la ingestión de microorganismos mediante la fagocitosis. Luego se emplean numerosos mecanismos bactericidas intracelulares, dependientes e independientes del oxígeno. El flujo de leucocitos polimorfonucleares y el aumento de la permeabilidad vascular conducen a una poderosa reacción inflamatoria antimicrobiana aguda.

Ciertos anticuerpos específicos destruyen microorganismos que no desencadenan una vía alternativa de activación de complementos o que impiden la activación de las células fagocíticas. Un anticuerpo forma un complejo con un antígeno y activa complementos de una manera clásica seguida por una mejor fagocitosis.

Los anticuerpos son formados por células plasmáticas y sus precursores son los linfocitos-B. Cada linfocito-B está programado para sintetizar ciertos anticuerpos específicos que están formados por IgA, IgM, IgG, IgE, IgD.

Otra población de linfocitos, los linfocitos-T, controlan otro tipo de agentes patógenos, incluyendo las infecciones intracelulares. Al igual que los linfocitos-B, cada linfocito-T está provisto de un receptor específico, que reconoce un antígeno. Más adelante, las células T0 se diferencian en subpoblaciones que forman ayudadores-T (Ta), los que participan en la formación de linfocitos-T y supresores-T (Ts) citotóxicos, que monitorean la fortaleza de la respuesta inmunitaria y la respuesta de las células asesinas naturales (AN).

El sistema de dos etapas del desarrollo de respuesta inmunitaria específica, que ha sido confirmado tanto experimental como clínicamente, es una vívida ilustración de la influencia de un antígeno altamente inmunogénico ⁽⁴⁹⁾. Según este concepto, es la actividad directiva de los mediadores celulares (citokinas) lo que causa la activación macrófaga, la fagocitosis de microbios (virus) y la presentación de los antígenos más inmunogénicos a los linfocitos-T, con la consiguiente diferenciación. Se ha establecido que durante la primera etapa de la respuesta inmunitaria, un macrófago es activado tanto por sus propias citokinas (IL-1), como por citokinas (factores de activación de macrófagos, IL-2 y 4, INF-a, INF-g) producidas por linfocitos Th0. Se cree que este complejo de citokinas induce la actividad de la segunda clase de antígenos del Principal Complejo de Histocompatibilidad (MHC), que se encuentra en las membranas de las células que presentan antígenos ^(49, 51, 56). Los macrófagos y otras células que presentan antígenos presentan el antígeno a los linfocitos-T0 para desencadenar la fase de respuesta celular específica de la respuesta inmunitaria.

Debería señalarse que tanto la producción como la activación de los mediadores de reacción celular (citokinas) bajo condiciones fisiológicas ocurre simultáneamente con el funcionamiento de las citokinas como un sistema unificado armonioso. Un impacto en cualquier componente del sistema inmunitario afecta inevitablemente a sus otros componentes ⁽⁵⁰⁾. Esto constituye la base de la moderna teoría de la regulación en red del sistema inmunitario ^(24, 50), que postula que cada elemento individual de regulación de citosina inmunitaria está relacionado funcionalmente con muchos otros elementos.

Por eso, todo el sistema de citokinas es una estructura de red que sufre una interacción constante entre sus distintos componentes, y esta es la razón de que en la base de una manifestación patológica de muchas enfermedades se encuentre un desequilibrio en la función de la red de citokinas ⁽⁴¹⁾. Tanto EL tipo de respuesta inmunitaria como el proceso de proliferación y diferenciación celular en los sistemas hematopoiético e inmunitario dependen del equilibrio de los mediadores celulares.

Anteriormente, R.M. Khaitov y B. V. Pinegin ⁽⁴⁹⁾ presentaron un esquema que describía el desarrollo por etapas de una respuesta inmunitaria específica a un

antígeno altamente inmunogénico de origen bacterial o viral. De acuerdo con el esquema, los antígenos infecciosos activan primero mecanismos específicos no inmunitarios de resistencia. Incluyendo:

- Factores naturales de resistencia que están más activos durante las primeras cuatro horas.
- Factores de una respuesta inducible temprana que duran 96 horas.

A la luz de los descubrimientos modernos, las interrelaciones y los roles de las poblaciones y las subpoblaciones de linfocitos y citocinas, los mecanismos de interacción de todos los factores componentes de origen monolítico-macrófago y la importancia de la actividad de los antígenos clase 1 y clase 2 del MHC para el desarrollo de una fase específica de la respuesta inmunitaria, son definidos y enfatizados en todas las etapas del desarrollo de respuesta inmunitaria.

El efecto de los antígenos con baja respuesta inmunogénica difiere fuertemente de la de los antígenos con alta respuesta inmunogénica. Los que responden con baja intensidad no son capaces de reaccionar con células que presentan antígenos, provocar la activación de la respuesta macrófaga del sistema inmunitario con la producción de citocinas de la primera fase, ni de aumentar el número de los antígenos de clase 2 del MHC ^(1, 2). En las enfermedades infecto-inflamatorias, causadas por flora oportunista, la fase monolítica-macrofágica no es activada y no se produce la presentación del complejo (antígeno más el determinante MHC clase 2) a los linfocitos Th0, seguida por el desarrollo de la fase específica de respuesta inmunitaria.

La formación de una inmunidad adecuada y estable como resultado de la vacunación de los niños depende no sólo de las propiedades inmunogénicas de los antígenos introducidos, sino también de la fortaleza y conclusividad de la respuesta inmunitaria. Un tipo de respuesta inmunitaria débil o atópica no arma una resistencia inicial y colectiva fuerte a la infección.

La producción preferencial y la activación de ciertas citocinas puede ser una señal de una condición patológica dada. Por eso, los niños sufren de enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior con exacerbaciones frecuentes que responden en forma deficiente a la terapia tradicional exhiben una mayor producción de citocinas pro-inflamatorias ⁽⁴⁷⁾. Ante condiciones de infección recurrente crónica, es probable que la función inmunitaria de largo plazo conduzca a un cambio en el equilibrio de las citocinas hacia una escala cualitativa y cuantitativa alterada acompañada de un estímulo constante para su expresión, apoyando así el proceso inflamatorio. En esta situación, la terapia inmunomoduladora puede contribuir a una respuesta renovada e, inicialmente, a la producción de citocinas proinflamatorias, activando un proceso que sin eso se mantendría quiescente contra la infección. Un enfoque bien conocido del tratamiento de infecciones persistente, latentes se basa en este principio. El objetivo es provocarlas, siguiendo con un tratamiento complejo eficaz. Hay datos clínicos y experimentales convincentes sobre el uso de ciertos inmunomoduladores estimulantes, que se usan para activar el vínculo monolítico-macrófago del sistema inmunitario ^(15, 3). El nucleinato de sodio, la mielopida, la likopida, la echinacea y otras sustancias están entre tales inmunomoduladores ^(14, 17, 23).

El principal tratamiento para la activación de la inmunoterapia no específica es el uso de productos de interferón (IFN) (amixina, cicloferón, neovir), macrófagos,

linfocitos estimuladores B y T (productos del timo, pirogenal, prodigiosan, etc.), IFN natural y recombinante con efectos antivirales e inmunomoduladores, como asimismo interleukinas y otras citokinas. En algunos pacientes, la terapia con IFN produce efectos colaterales e induce procesos de autoinmunidad. Por eso, incluso agentes tan populares como el interferón no pueden ser considerados como una panacea y, en ciertas infecciones virales su eficacia no excede del 30-50%.

Se sabe que las citokinas regulan la función de las células que presentan antígenos, acortando marcadamente el período de producción de anticuerpos específicos y mejorando la presentación de antígenos a las células inmunocompetentes.

La inflamación crónica es una condición de equilibrio inestable entre procesos inflamatorios largos clínicamente suaves y la respuesta de las células inmunocompetentes. La alteración de este equilibrio puede ser inducida por una infección adicional o por agentes inmunosupresores, que suprimen la función de efector del sistema inmunitario. Cada exacerbación de un proceso crónico de inflamación activa el sistema inmunitario y restablece el equilibrio de otro nivel más bajo de defensas. Durante la remisión de estas enfermedades infacto-inflamatorias debería llevarse a cabo una terapia inmunocorrectora. Puede ser un régimen en tres etapas:

1^{er} período: inmunoestimulación intensiva (20-30 días)

2^o período: terapia de mantención

3^{er} período: inmuno-rehabilitación.

Las medidas de inmuno-rehabilitación son un tema central de la biología humana actual. En esta etapa del régimen, debería usarse más ampliamente inmunomoduladores naturales, como agentes fotoquímicos, adaptógenos, factores de transferencia, instituciones para la restauración de la salud y otros medios.

3. Factores de Transferencia Derivados del Calostro – Una Nueva Generación de Agentes Inmunomoduladores

El descubrimiento de los factores de transferencia, realizado por H.S Lawrence, en 1949, marcó el comienzo de una nueva era en el desarrollo de la inmunología^(32, 33, 54). El estableció que la inmunidad puede ser transferida de una persona a otra mediante la inyección de un extracto de leucocitos que contiene moléculas llamadas factores de transferencia. Las extraordinarias propiedades de estas moléculas inmunoactivas llamadas factores de transferencia son capaces de revolucionar la medicina.

De acuerdo con Kirkpatrick y otros⁽⁴⁶⁾, los factores de transferencia son pépticos que constan de 44 aminoácidos. A diferencia de los anticuerpos, que tienen grandes masas moleculares, las moléculas de los factores de transferencia son sólo una pequeña fracción del tamaño de un anticuerpo y tienen pesos moleculares de menos de 10.000 daltons. De acuerdo con algunos autores, los límites están entre 3.500 y 5.000 daltons.

Más adelante se descubrió que los factores de transferencia no son específicos de las especies, pero poseen una efectividad versátil que no dice relación con las especies biológicas del donante o el receptor. Por lo tanto, pueden ser obtenidos de diferentes mamíferos, es decir, pueden transferir inmunidad a personas incluso si de derivan de una especie diferente de mamífero. De acuerdo con antecedentes proporcionados por la literatura, los factores de transferencia ejercen innumerables impactos sobre el sistema inmunitario, regulando las funciones de los supresores-T, los asesinos-T y los macrófagos⁽³¹⁾.

Transfer FactorTM (TF) (producido por 4Life Research, USA) es un producto hipoalergénico, libre de caseína, lactoglobulina y otras proteínas grandes, pero contiene fracciones intactas de citokinas, idénticas a las citokinas leucocíticas. El académico A.A. Vorobiev, de la Academia Rusa de Ciencias Médicas, señala que, a diferencia de otros inmunomoduladores, Transfer Factor tiene un amplio espectro de actividad, es seguro, se administra por vía oral, no tiene contraindicaciones o efectos colaterales y es efectivo tanto en adultos como en niños.

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. Estos efectos se deben al hecho de que los FT tienen tres fracciones principales, cada una de las cuales es llamada de acuerdo con su principal efecto en el sistema inmunitario: factor de transferencia inductor, específico al antígeno y supresor. Los inductores proporcionan una preparación general del sistema inmunitario para rechazar a los agresores. Los factores de transferencia específicos a los antígenos son un conjunto de ciertos antígenos y citokinas que ayudan al sistema inmunitario a reconocer ante muchos microorganismos y antígenos. Los supresores impiden que el sistema inmunitario concentre toda su fortaleza en una infección derrotada mientras pasa por alto otras amenazas. Los supresores también regulan la intensidad de la respuesta inmunitaria, previniendo así las reacciones de autoinmunidad. Las citokinas, 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, es decir, las reacciones del cuerpo pueden hacerse predecibles y manejables.

Se descubrió que los antígenos que presentan componentes de FT acortan el período previo a la producción de anticuerpos, al aumentar el proceso de presentación de antígenos a las células inmunocompetentes.

En general, se sabe que la persistencia de infecciones crónicas se debe a funciones fagocíticas y digestivas inadecuadas de los macrófagos; esto hace más lento el período de presentación de antígenos extraños a los linfocitos-T y la consiguiente producción de anticuerpos.

La variedad de mecanismos y acciones de los Factores de Transferencia, 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 ese modo, al sistema inmunitario a reconocer ciertos microorganismos y antígenos. Y, debido a que se saltan etapas de reconocimiento y presentación de antígenos a las células productoras de anticuerpos, también mejora marcadamente la producción de anticuerpos específicos, al producir una síntesis de anticuerpos con una “matriz” lista de un factor específico al antígeno.

Un aspecto muy importante de los efectos de los factores de transferencia es la activación no específica de las reacciones macrofágicas que contribuyen a completar la fagocitosis, reconocimiento de cualquier antígeno por los macrófagos y su presentación a otras células inmunocompetentes. Un proceso similar cumple rutinariamente los macrófagos ubicados en las franjas de Sëller en los intestinos. De esta forma se regula un nivel estable de anticuerpos defensivos naturales en contra de ciertos organismos patógenos que entran al cuerpo a través del tracto gastrointestinal.

La naturaleza ha diseñado los medios más eficaces y rápidos de proteger a los niños, al transmitir factores de transferencia de la madre al niño. Durante las primeras horas y días de vida, los mediadores de información y los anticuerpos ya listos de inmunoglobulina entran al cuerpo de un recién nacido a través del calostro, proporcionando protección no sólo como medida de primeros auxilios al encontrar patógenos infecciosos, sino también para “enseñar” a los macrófagos intestinales y a los linfocitos de la franja de Peyer a reconocer antígenos extraños y a desencadenar mecanismos inmunitarios protectores.

El interés científico en los factores de transferencia es destacado por el hecho de que desde el momento de su descubrimiento se han gastado más de US\$40 millones en investigación sobre ellos, se han publicado más de 3.000 estudios científicos y se han desarrollado once conferencias internacionales. A pesar de estos hechos, el estudio de los aspectos estructurales y los mecanismos del efecto de los factores de transferencia son todavía problemas difíciles y estimulantes para los científicos involucrados.

Los factores de la defensa inmunitaria participan en cierto grado en el desarrollo de casi todas las condiciones patológicas. El tratamiento eficaz de muchas enfermedades infecciosas, autoinmunes y alérgicas depende del uso oportuno de drogas inmunocorrectoras. La forma en que un determinado sistema inmunitario responde a los factores dañinos y el entorno en que surge y se desarrolla un proceso

patológico son de gran importancia. Debería señalarse que, desde el descubrimiento de los factores de transferencia, hace más de 50 años, ellos se han convertido en uno de los medios más eficaces para fortalecer la resistencia del cuerpo a diversos factores dañinos. Sus demostrados efectos inmunocorrectores en muchas enfermedades infecciosas y somáticas han sido estudiados e informados por científicos de distintos países.

El amplio especto de efectos clínicos de los factores de transferencia, que fueron presentados en el 11° Simposio Internacional (dedicado a los factores de transferencia), animaron a los médicos a recomendarlos a pacientes de diferentes edades, desde niños a personas de edad, que estaban siendo tratados en unidades de tratamiento intensivo. También se informó sobre la eficacia del uso oral de las preparaciones de factores de transferencia.

Debido a su gran eficacia, los factores de transferencia pueden ser usados en combinación con otros inmunomoduladores y adaptógenos. El uso de FT en conjunto con adaptógenos como inmunal, tactivin, thimogen y otros ayudará a dirigir su efecto inmunomodulador hacia las rutas de la producción de anticuerpos y citokinas.

Informaciones científicas comparativas obtenidas en investigaciones de laboratorio confirman el efecto estimulante que tienen TF y Transfer Factor Plus[®] sobre las células Asesinas Naturales. Se ha establecido que TF es significativamente más activo que otros conocidos inmunomoduladores, dado que TF aumentó la actividad de las AN en 103% y los adaptógenos fortificaron TF PLUS en 248%^(32,46).

Estudios in-vitro desarrollados por M.V. Kisielevsky y E.O. Khalturina (25) en el Centro Ruso de Investigaciones sobre el Cáncer demuestran que TF y TF PLUS estimulan la actividad antitumoral y citotóxica de las células mononucleares de donantes saludables. El mayor efecto se registró 48 horas después de la incubación de células mononucleares con los productos en diferentes concentraciones. El nivel de concentraciones eficaces iba de 0,1 a 0,0001 mg/ml. Estos productos, que contienen mezclas de factores de transferencia derivados de dos fuentes, el calostro y la yema de huevo, tuvieron su mayor eficacia en proporciones de 70:30 y 50:50 (huevo bovino). La incubación de estos productos con células mononucleares dio como resultado un aumento promedio de la citotoxicidad de la célula mononuclear desde un mínimo de 18% hasta 80-99% y algunas muestras excedieron los efectos estimulantes citotóxicos de la interleukina-2.

Transfer Factor[™], un producto de 4Life Research, es un concentrado patentado de factores de transferencia (Transfer Factor XF[™]) derivado del calostro bovino por medio de un proceso exclusivo y patentado. Forma farmacéutica: cápsula de gelatina que contiene Transfer Factor en polvo (concentrado de calostro bovino) y maltodextrina.

Transfer Factor Plus[®] es un producto patentado de 4Life Research que contiene:

- Transfer Factor XF en polvo (concentrado de calostro bovino)
- Monometoinina de zinc 20% (3,3 mg de zinc)
- Mezcla de Cordyants patentada
- Hexafosfato de inositol
- Extracto de porotos de soya (fitosteroles)

- Cordyceps sinensis, polvo
- Levadura de panadería (D-b-glucan), extracto
- Polvo de cáscara de limón
- Agaricus blazeii, extracto de hongo
- Polvo de gelatina de aloe (hoja de aloe vera)
- Extracto de avena, Avena sativa (b-glucan)
- Olivo (*Olea europea*) extracto de hoja en polvo
- Hongo Maitake (*Grifolea frondosa*) extracto en polvo
- Hongo Shiitake (*Lentinus edodes*), extracto en polvo.

4. El Uso de Factores de Transferencia en Diversas Enfermedades

Con la diversidad de inmunomoduladores existentes que son capaces de producir efectos sea estimulantes, sea supresores sobre el sistema inmune, optamos por investigar científicamente el uso de productos de factores de transferencia en condiciones patológicas necesitadas de inmunocorrección.

En diferentes clínicas de la Federación Rusa se realizaron, entre 2000 y 2003, estudios que demuestran la eficacia clínica e inmunológica de Transfer Factor TM y Transfer Factor® en el tratamiento de pacientes con VIH, hepatitis B y C, herpes, clamidiosis urogenital, infecciones bacterianas severas (osteomielitis), invasiones helmínticas (opisthorchiasis), como también tumores malignos (cáncer gástrico), dermatosis (psoriasis, dermatitis atópica) y úlcera duodenal.

Los resultados de los estudios clínicos, incluidos este documento, ayudaron a evaluar la eficacia y seguridad, la duración de los tratamientos, las dosis de productos Transfer Factor y las perspectivas de su utilización, no sólo en las enfermedades antes mencionadas, sino también en los tratamientos complejos de diversas condiciones patológicas.

La eficacia del Uso de TF en la Hepatitis Viral

Los mecanismos inmunitarios desestabilizados desempeñan un papel principal en la patogénesis de la hepatitis parenteral (hepatitis viral B y C) como asimismo en el curso y desenlace de las enfermedades ^(42, 43). A pesar de la considerable experiencia en el tratamiento de las hepatitis virales, incluyendo las crónicas, todavía están siendo discutidos un cierto número de temas que se refieren a un régimen óptimo, siendo las dosis y el tratamiento con interferón (INF) las actuales drogas preferidas. El hecho de que el tratamiento con interferón en un paciente con una forma crónica de hepatitis C cuesta entre US\$10.000 y US\$15.000 muestra la necesidad de resolver este problema. Además, la prescripción de esta terapia antiviral tiene otra lista de indicaciones, pero a veces, los interferones son mal tolerados por los pacientes y el huésped produce anticuerpos contra los interferones recombinantes. Por estas razones, la búsqueda de agentes con efecto terapéutico probado en pacientes con hepatitis viral está bien justificada.

El primer resultado obtenido de pacientes adultos que reciben TF junto con la terapia convencional atestigua una alta efectividad del uso de las citocinas celulares en esta clase de patología ⁽⁹⁾. Junto con la normalización de los valores bioquímicos y la disminución de la carga viral (62% de los casos), todos los pacientes mostraron una marcada mejoría del estado general, fueron más eficientes y no experimentaron un exceso de fatiga, y no hubo incomodidad en el hipocondrio derecho. Los mismos autores realizaron estudios con pacientes con formas agudas y crónicas de hepatitis viral B y C, donde se hizo un seguimiento de seis meses después del tratamiento ^(19, 21). Cincuenta (50) pacientes con hepatitis viral B y C crónica y 15 pacientes con hepatitis viral B recibieron TF, una cápsula tres veces al día durante 14 días. La información

resultante fue comparada a la obtenida en pacientes que recibieron el tratamiento convencional con interferones.

Veinticuatro (24) pacientes con hepatitis B aguda y veinticuatro (24) pacientes con hepatitis C crónica (CVHC) recibieron TF PLUS, 1 cápsula tres veces al día durante 14 días. El grupo de control, 15 pacientes con CVHC recibieron 3.000.000 de IU de reafteron (un IFN antiviral) por vía intramuscular tres veces por semana. Los pacientes restantes recibieron terapia básica tendiente a mejorar la secreción biliar (holosas u hophitol) y la función hepática (riboxin per os.). Efectos inmunocorrectores idénticos se registraron en el grupo de pacientes que recibió TF PLUS por dos semanas y en los pacientes que recibieron terapia con IFN durante tres meses. En los pacientes que recibieron TF PLUS hubo signos dinámicos positivos más tempranos. TF PLUS fue bien tolerado y no hubo efectos colaterales como la fiebre, dolor de las coyunturas y astenia que hubo durante la terapia con interferón. Vale la pena destacar que la incidencia de remisión viral en los grupos que recibieron reafterón y TF plus fue la misma, es decir, 65%. Al mismo tiempo, el nivel de producción de interferones-g fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron TF PLUS.

La eficacia de TF y TF PLUS en el tratamiento de la hepatitis viral B y C puede ser de gran ayuda, considerando el uso de productos TF como un tratamiento alternativo a los interferones recombinantes o como un agregado a las terapias convencionales para la hepatitis viral.

Los datos obtenidos indican que deberían realizarse nuevos estudios sobre la eficacia de los productos TF con el fin de desarrollar programas más efectivos de tratamiento complejo, eficacia farmacológica, dosificación y aspectos económicos.

El Uso de TF en Infecciones por Clamidias

En años recientes, la infección por clamidias se ha convertido en un problema serio de salud. La mayoría de los informes, tanto de autores nacionales como extranjeros, se refieren a la clamidiosis urogenital ^(40, 52). El uso de los antibióticos modernos conduce al desarrollo de efectos colaterales como disbacteriosis, lesiones tóxicas al hígado e inmunodeficiencias secundarias. Cuando se desarrollan medidas terapéuticas, se debe tener en cuenta el ciclo de desarrollo de las clamidias, la posibilidad de formación de formas-l (en que falta una pared de la célula), y su perseverancia en el cuerpo que hace necesaria no sólo una correcta elección de antibióticos, sino también la búsqueda de agentes inmunocorrectores eficaces ⁽⁶⁾. El uso de TF y TF PLUS en el tratamiento de clamidiosis urogenital en pacientes adultos es de gran interés ^(22, 26).

Veinticuatro (24) pacientes varones con clamidiosis urogenital recibieron terapia antibacteriana de acuerdo con el sistema tradicional durante un mes (10 días de clarythromycin, doxycyclin y ofloxacin). El segundo grupo (26 pacientes) recibió un tratamiento de 10 días con clarythromycin y además TF PLUS, 1 cápsula 3 veces al día durante 10 días. El tercer grupo (23 pacientes) recibió clarythromycin y TF de acuerdo al mismo patrón. El examen de frotis uretral y secreción prostática utilizando el método de Reacción de Cadena de Polimerasa (RCP) de ADN, dos meses después

de terminado el tratamiento mostró un 100% de erradicación de las clamidias en los tres grupos.

Sesenta y dos por ciento (72%) de los pacientes que recibieron tratamiento antibacteriano tradicional se quejaban de incomodidad en la zona del epigastrio y un cierto (32%) se quejaba de náuseas. Hubo casos de vómito (12%) y dispepsia (12%). En 88% de los casos se registró disbacteriosis intestinal, con ocurrencia frecuente de lesiones por hongos y candidosis genital. De la terapia antibacteriana se derivaron efectos hepatotóxicos como síndrome de ictericia, (8%), agrandamiento del hígado (17%) y un aumento de la actividad de las enzimas hepáticas (54%). Todas estas manifestaciones hicieron necesarias terapias adicionales, como el uso de enzimas y otros bioagentes, agentes adicionales para mejorar la función hepática y el uso de fungicidas, prologándose de ese modo el curso del tratamiento y aumentando los costos.

Se sabe que la primera fase de la respuesta inmunitaria específica de defensa se inicia con la activación de todo el complejo de citocinas (interleucinas, interferones, moléculas de adhesión, etc.), es decir, la fase de activación monocítica-macrófaga (48,49). Los niveles de concentración de IL-1b, IL-2 e IFN-g fueron definidos antes y después del tratamiento en 45 pacientes de clamidiosis urogenital. En la información se muestran los desequilibrios en las citocinas estudiadas. Hay una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de las principales IL-1b proinflamatorias y su valor normal.

IL-2 es una interleukina clásica, que no sólo participa en la inducción de la inmunidad celular, sino que además desempeña su función principal, a saber, la destrucción de las células alteradas por exógenos. También activa las células-T, las células AN como asimismo todas las entidades celulares (macrófagos, neutrófilos y otros) que son capaces de destruir las células enfermas y los microbios. En nuestros estudios, se encontró que los títulos IL-2 estaban altos durante los primeros días del desarrollo del proceso inflamatorio. Las concentraciones de IL-2 eran significativamente diferentes de sus concentraciones normales; en tanto que, al mismo tiempo, en los pacientes de clamidiosis urogenital, las concentraciones de INF-g revelaban una disminución significativa en comparación con las del grupo de control.

No hubo una diferencia significativa en los efectos del TF o TF PLUS en la dinámica de las manifestaciones clínicas ni en los cambios inmunológicos. Este es otro hecho que confirma que la citocinas que hay en estos productos son el principal principio activo y que otros componentes potencian su efecto.

Los urólogos prefieren el TF Plus, lo que sería muy comprensible, dado que contiene zinc, lo que produce efectos benéficos sobre la función sexual. El zinc ayuda a prevenir los procesos de hipertrofia prostática, promoviendo así una prevención intencional de un crecimiento benigno.

Debería señalarse que una combinación de drogas con interferón y antibióticos en los pacientes con clamidiosis ⁽⁴¹⁾ y leikinferon y antibióticos en los niños con pielonefritis crónica ⁽²⁸⁾ los protege de los efectos adversos de las drogas antibacterianas y minimiza el desarrollo de disbacteriosis intestinal.

El uso combinado de agentes de interferones, citokinas y terapia antibacteriana produce un marcado efecto terapéutico con dosis menores de cada componente. El efecto potencial de las citokinas permitió disminuir significativamente las dosis efectivas de antibióticos y minimizar su efecto negativo. Podría ser una estrategia útil el uso de dosis orales de citokinas para ayudar a los pacientes que sufren de infecciones intestinales y disbiosis intestinal causada por infecciones intracelulares persistentes. TF potencia el efecto de los eubióticos, productos enzimáticos y adaptógenos.

La Eficacia del Uso de TF en la Osteomielitis

Estudios sobre la eficacia de T en pacientes de osteomielitis desarrollados en la Academia de Medicina del Estado de San Petersburgo ^(12, 13, 38, 39) revelaron una diversidad de sus efectos mecanistas.

La osteomielitis crónica es una infección larga severa. Los radicales libres y reacciones de peroxidación de lípidos desempeñan un papel importante en los mecanismos patogénicos de la enfermedad e inducen una deficiencia inmunitaria en los pacientes ^(36, 37).

En el estudio se incluyeron treinta y tres (33) pacientes, de entre 25 y 64 años, con diferentes formas de osteomielitis. Los pacientes se dividieron en dos grupos. El protocolo consistía en la remoción quirúrgica de la infección purulenta, llevada a cabo una semana después del uso de TF, y un amplio espectro de terapia antibacteriana (gentamicina, ampiox y otros) en el período postoperatorio.

El grupo principal de pacientes (20 personas) estaban recibiendo diariamente dos cápsulas de TF tres veces al día, junto con la terapia antibacteriana estándar. El grupo de control estaba compuesto por 13 personas correspondencia en nosología, sexo y edad y recibieron le tratamiento estándar.

Se demostró que además de su efecto inmunomodulador, TF influyó en los mecanismos de resistencia no específica, incluyendo la oxidación de radicales libres, estabilidad de las membranas intracelulares y actividad de defensa antioxidante. La naturaleza de los cambios en valores bioquímicos mostró que, además de ser inmunotrópico, TF también produce efectos adaptogénicos.

Hubo cambios significativos en inmunidad humoral, caracterizados por un aumento de producción de IGA, estimulación de inmunidad fagocítica, al igual que en la dinámica de ciertas poblaciones de células-T y sin un aumento notorio en el nivel de complejo inmunitario circulante (CIC). Los pacientes experimentaron mejorías clínicas en su condición y los períodos de rehabilitación postoperatoria se acortaron.

Debido a sus efectos de estabilización de membranas y antioxidantes, el TF puede ser ampliamente usado al comienzo de un proceso microbiano inflamatorio (antes del desarrollo de reacciones inmunes), cuando tienen importancia los procesos adhesivos.

El uso de TF en pacientes con osteomielitis hematogénica sugirió el siguiente método para su uso tanto en la fase activa como para los trastornos inmunitarios que se producen durante la rehabilitación: dos cápsulas 3 veces al día durante dos semanas antes de la cirugía junto con la terapia básica y durante dos meses después de la cirugía. TF se reemplaza después con dos meses de suplementos de vitaminas y minerales. A continuación, después de verificar el estado inmunitario del paciente y en casos de inmunodeficiencia, se debería administrar una cápsula de TF tres veces al día durante dos meses y el tratamiento mencionado antes debería ser repetido.

En caso de inmunodeficiencia en otras formas no hematogénicas de osteomielitis, se debería tomar una cápsula de TF tres veces al día durante tres semanas antes y dos meses después de la cirugía. Después de un corte de cuatro a cinco meses en la terapia, en los casos en que ha recurrido la inmunodeficiencia, debería administrarse TF durante otros dos meses.

Si la remisión es interrumpida por una exacerbación de la osteomielitis, se debería tomar dos cápsulas de TF 3 veces al día durante una semana antes y un mes después de la cirugía.

El Uso de TF en Terapia de Inmuno-rehabilitación para la Infección con VIH

El síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es uno de los problemas más serios que enfrenta la medicina moderna. La terapia de modulación inmunitaria de los pacientes de VIH (es decir, la restauración de la función inmunitaria normal) tiene por objetivo los mecanismos inmunitarios alterados y los agentes patógenos.

Los resultados de estudios realizados ^(10, 11) muestran que el tratamiento con TF PLUS mejoró significativamente el estado inmunitario de los pacientes con VIH. El producto también demostró ser útil en otros aspectos de la terapia como, por ejemplo, el nivel de complejos inmunitarios circulantes (CIC) disminuyó a sus valores normales en 50% de los pacientes que recibieron TF PLUS.

Debido a que el ayudador-T CD4 es un receptor de VIH, en tanto que el VIH es trópico a los linfocitos-T y otras células inmunocompetentes, él infecta principalmente a los ayudadores-T y pasa por alto las células citotóxicas. Un aumento significativo en los niveles de ayudadores-T (CD4+) en los pacientes que reciben TF PLUS es un aspecto importante que ayuda a mantener la principal meta de tales pacientes, a saber, una extensión máxima de vida y la preservación de la calidad.

En la terapia para el VIH, los pacientes recibieron 1 cápsula de TF PLUS 3 veces al día durante dos semanas. Durante el proceso de seguimiento de pacientes externos se recetan series repetidas de TF PLUS sobre la base de los resultados de la investigación sobre el estado inmunitario del paciente.

El Uso de TF en Tratamiento Complejo de Condiciones Atópicas

Las enfermedades alérgicas son uno de los muchos desafíos de la medicina moderna. Estadísticas de todo el mundo muestran que esta patología puede estar

disparándose (hasta a un 20% de la población). En nuestros días, una persona de cada cinco que habitan el planeta está sufriendo de algún tipo de patología atópica. De acuerdo con la prognosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el siglo XXI las condiciones atópicas mantendrán el primer lugar en morbilidad general. Al mismo tiempo, los agentes antihistamínicos tradicionales disponibles no son lo suficientemente eficaces; sus efectos están limitados al bloqueo parcial de los receptores de histaminas y a menudo van acompañados de reacciones adversas. Se sabe que los mecanismos patógenos del desarrollo de alergias están conectados con una alteración en el curso de la diferenciación de linfocitos-T, una menor actividad de las células supresoras-T y una producción excesiva de IgE. El eslabón final de esta cadena es la activación y desgranulación de las células mast. Es necesario encontrar la fórmula para influir en los diversos eslabones de estas reacciones atópicas. Según nuestra opinión, las citokinas celulares que regulan la actividad de las células supresoras son las más adecuadas para lograr este propósito.

Los factores de transferencia, usados como una sustancia biológicamente activa, ayudarán a modular las reacciones inmunológicas locales y generales de las alergias dietarias como asimismo las reacciones atópicas de la piel en las enfermedades caracterizadas por las reacciones atópicas. Según nuestra experiencia, después de 20 días de administración del producto, todos los pacientes mostraron remisión.

Se obtuvieron resultados prometedores del uso de TF en dermatovenerología ^(29, 30), es decir, en pacientes de psoriasis y dermatitis atópica, en que las reacciones alérgicas y autoinmunitarias desempeñan un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades ⁽⁸⁾. Después de 7 a 10 días de administrar TF junto con las drogas tradicionales, los pacientes informaron que padecían menos comezón, descamación o erupciones de la piel.

Efecto Inmunomodulador del Uso de TF en Opistorquiasis

El uso de TF PLUS, 2 cápsulas tres veces al día durante 7 días, en los pacientes de opistorquiasis produjo efectos clínicos e inmunológicos ⁽²⁰⁾. A diferencia del grupo de control que sólo recibieron tratamiento con antihelmínticos, los pacientes tratados con TF PLUS demostraron una remisión completa y en todos los pacientes hubo una desaparición de la vaculitis y artralgia que se producía en los 6 meses siguientes al tratamiento.

Los índices del sistema inmunitario de los pacientes que recibieron TF PLUS diferían significativamente de los de los pacientes del grupo de control. Dos semanas después del tratamiento hubo un aumento del nivel de IgG y una formación más activa de CIC en los pacientes del grupo que recibió TF PLUS. Además, en estos pacientes, la concentración de INF-g, que desempeña un papel extremadamente importante en el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica, aumentó en comparación de los valores anteriores al tratamiento y con los del grupo de control, en más del doble (27, 34 y 44). El tratamiento convencional antihelmíntico por sí solo no produjo ningún cambio tangible en los índices en los componentes humorales del sistema inmunitario estudiados, reflejando así una cierta característica de falta de respuesta del proceso.

Los resultados de este estudio han mostrado convincentemente la eficacia clínica e inmunológica del TF PLUS en el tratamiento complejo de los pacientes de opistorquiasis. El producto contribuyó significativamente a la recuperación clínica de los pacientes durante un período de seis meses.

Cuando se usa TF PLUS para la inmuno-rehabilitación después de un tratamiento con biltricide, tiene valor práctico en el proceso de formar inmunidad defensiva. También promueve la eliminación rápida del antígeno *Op. Felineus*, detiene el desarrollo de procesos inmunopatológicos y produce una recuperación más completa y rápida.

El Papel de TF en la Inmuno-rehabilitación de Pacientes Oncológicos

El cáncer gástrico es una enfermedad oncológica caracterizada por el desarrollo de inmunodeficiencias estables, que son también consecuencia de las peculiaridades asociadas al tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

Numerosos estudios de las condiciones inmunitarias de los pacientes de cáncer gástrico han mostrado que el desarrollo de inmunodeficiencias secundarias afecta negativamente tanto la suficiencia como la eficacia de la respuesta inmunitaria y acortan la duración de los períodos de remisión. Estos factores necesitan un enfoque complejo de la inmunoterapia del cáncer gástrico después de la máxima reducción de células enfermas.

Veinticinco (25) pacientes (el grupo de tratamiento o principal) en la segunda o tercera etapa clínica de cáncer gástrico participaron en estudios clínicos de TF PLUS. Los estudios fueron realizados en el Centro RAMS de Investigación del Cáncer. El grupo de control estuvo compuesto por 25 pacientes de edad, sexo, nosología y etapa patológica equivalentes ⁽²⁵⁾. Todos los pacientes de cáncer gástrico de ambos grupos se sometieron a tratamiento quirúrgico y durante el período postoperatorio a los procedimientos estándar de tratamiento inmunoterapéuticos. Para estimular la inmunidad no específica, los pacientes del grupo de tratamiento recibieron TF PLUS, una cápsula tres veces al día durante 30 días, junto con el tratamiento estándar. Debería señalarse que inicialmente, la mayoría de los pacientes sufría de inmunodeficiencia en distinto grado de severidad y que la inmunodeficiencia era provocada por la cirugía.

Después de terminado el curso del tratamiento complejo, el estudio fue continuado con la administración de TF PLUS y demostró que el tratamiento continuado era beneficioso para el estado inmunitario de los interferones y las citocinas, como asimismo por la mejoría clínica de los pacientes. Hubo un aumento de contenido de CD3+, CD4+, y CD8+ en la población de linfocitos de la sangre y el número de células AN aumentó marcadamente en las muestras de sangre, mostrando ambos hechos la activación de la inmunidad mediada por las células. Respecto a la inmunidad humoral, se registraron cambios positivos hacia niveles normales de producción de TNF-a e IL-1b.

Se observaron otros cambios positivos, como una menor severidad del síndrome de intoxicación, un mejor estado general, más apetito y la desaparición de la debilidad

y la fatiga en el curso clínico de la enfermedad. El período postoperatorio fue plácido. No hubo recurrencia de la enfermedad durante el curso de la inmunoterapia compleja que fue fortificada por TF PLUS.

TF PLUS es bien tolerado por los pacientes y es eficaz como parte de una inmunoterapia compleja para enfermedades cancerosas y puede ser utilizado exitosamente en la práctica clínica.

La Eficacia de TF PLUS en el Tratamiento Complejo de la Úlcera Duodenal

Resultados convincentes, que apoyan el uso de TF PLUS en un tratamiento multifacético de la úlcera duodenal asociada al *Helicobacter Piloni* (Hp), fueron obtenidos por Iu. V. Telnikh en la Academia de Medicina Sechenov de Moscú.

Treinta y cinco (35) pacientes de úlcera duodenal asociada al Hp fueron parte de los estudios clínicos. Se dividieron en dos grupos. El grupo de control (15 pacientes) recibió Omez, Amoxicilina y Clarytromicina, de acuerdo con el tratamiento tradicional para erradicar el Hp. El grupo principal (20 pacientes) recibieron TF PLUS, dos cápsulas tres veces al día durante los primeros diez días y después, una cápsula tres veces al día durante los siguientes 20 días, junto con la terapia de erradicación.

Los resultados de laboratorio que median la inmunidad humoral y celular mostraban que los pacientes con úlcera duodenal asociado al Hp que había persistido por más de diez años y que tenían una condición patológica del sistema hepático-biliar había un pronunciado desequilibrio inmunitario. Las muestras de sangre de estos individuos mostraban una marcada disminución tanto del porcentaje como del número absoluto de asesinas naturales (AN) con menor actividad, una disminución de ayudadores-T y un aumento del número de supresores-T, lo que daba como resultado una disminución del índice regulatorio. Otros autores han obtenido datos análogos ^(4, 5, 53, 55). La terapia de 10 días de erradicación con Omez, Amoxicilina y clarytromicina agravaba el desequilibrio inmunitario, llevando al desarrollo de inmunodeficiencias secundarias debidas a la actividad de los antibióticos y a la agravación de la disbiosis intestinal derivada de ellos.

La combinación de la terapia de erradicación del Hp con el inmunomodulador TF PLUS produjo una mejora marcada y estadísticamente significativa de la inmunidad tanto humoral como celular, que dio como resultado la normalización del índice inmunoregulatorio y mejoró la actividad de las células neutrófilas y asesinas naturales. La eliminación de la inmunodeficiencia secundaria por la actividad del TF PLUS dio como resultado una mejoría de la condición de los pacientes con úlcera duodenal. En especial, la eficacia de la terapia de erradicación aumentó en 21,7%, el dolor y los síndromes dispépticos se detuvieron 4 y 4,5 días antes, respectivamente, y la cicatrización de la úlcera de la mucosa se produjo 8 días antes en el grupo de tratamiento con TF PLUS en comparación con el grupo de control. La erradicación del Hp fue exitosa en un 73,3% de los casos en el grupo de control. En el grupo que recibió TF PLUS, la erradicación alcanzó un éxito de 95%.

Los datos clínicos obtenidos y los datos de otros autores muestran una utilidad de TF y TF PLUS en las diversas patologías infecciosas y somáticas.

5. Métodos de Uso de los Factores de Transferencia y Dosis Recomendadas

Se ha demostrado el desarrollo de regímenes racionales y eficaces para el uso de TF en diversas condiciones patológicas. Tanto los datos de la literatura como los resultados de los estudios clínicos presentados en este documento justifican la recomendación de regímenes de TF y TF PLUS en los estados iniciales y terapias anti-recaída de enfermedades somáticas e infecciosas (Tabla 1).

El esquema convencional de uso de TF es:

Para la prevención de estados estacionales (primavera, otoño) conectadas con el debilitamiento del sistema inmunitario – 1 cápsula 3 veces al día durante 30 días;

En infecciones agudas al comienzo de una enfermedad – 2 cápsulas 3 veces al día por no menos de 7 días.

6. Conclusiones

La inmuno-rehabilitación de muchas enfermedades infecciosas y somáticas se está convirtiendo en el componente más importante de las terapias exitosas. La adaptación y la frecuente persistencia intracelular de agentes infecciosos, como asimismo la ausencia de una reacción inmunitaria activa de parte del individuo con tales enfermedades hace imperativa la necesidad de considerar este enfoque. Además, una amplia proporción de la población sufre de inmunodeficiencias secundarias causadas por los efectos desfavorables de factores sociales, ecológicos y otros.

Las infecciones mixtas tienen un rango especial entre las así llamadas infecciones “nuevas”. Es la condición en que, debido a infecciones simultáneas o secuenciales derivadas de diversos agentes, las manifestaciones clínicas de una enfermedad sufren cambios significativos. Esta ocurrencia frecuente se explica por diversas condiciones inmunopatológicas.

Enfrentados a un constante incremento de las reacciones atópicas, que agravan el curso de muchas enfermedades, perjudican la administración de un tratamiento eficaz, y de procesos autoinmunes, que desencadenan condiciones patológicas progresivas, los médicos no sólo deben conocer los principios básicos de la inmunología, sino que deberían buscar activamente nuevos enfoques inmuno-moduladores para tratar tales condiciones.

Actualmente, las principales vías de inmunoterapia activa no específica son el uso de conductores de interferón, estimuladores de actividad macrofágica, linfocitos B y T, interferones naturales y recombinantes con efectos antivirales e inmunomoduladores, como también reguladores endógenos de reacciones inmunitarias como las interleukinas y otras citokinas. El uso de inmunomoduladores naturales endógenos no específicos abre nuevas perspectivas de inmunorehabilitación en diversas enfermedades infecciosas y somáticas. Generalmente, la administración parenteral de citokinas causa pronunciados efectos pro-inflamatorios que conducen a una intensificación de reacciones que ya son hiper-inflamatorias. En nuestra opinión, el uso de Transfer Factor, una generación nueva y única de inmunomoduladores derivados del calostro bovino, es muy prometedor en el control de este problema.

Los datos experimentales y los resultados de los estudios desarrollados en diferentes clínicas de este país han demostrado los efectos inmunomoduladores de formas orales de factores de transferencia en diversas enfermedades infecciosas, parasíticas y somáticas. De acuerdo con los resultados de estos estudios, TF produjo prácticamente el mismo efecto inmunomodulador que los más usados interferones, citokinas y otros inmunomoduladores. Además, el uso oral de TF minimiza las reacciones adversas, entrega efectos farmoeconómicos óptimos y ayuda a acortar el curso de la terapia de inmuno-rehabilitación.

TF y TF PLUS poseen marcados efectos inmunocorrectores y son útiles por su eficacia terapéutica y profiláctica en diversas formas de patologías infecciosas y somáticas que son acompañadas por trastornos inducidos por la enfermedad en el estado inmunitario.

Tabla 1. Esquema para el uso y dosis promedio de TF y TF PLUS (TF+) en el curso de diversas enfermedades en pacientes adultos.

Enfermedad	Procedimientos de Tratamiento	Dosis	Duración del Tratamiento
1	2	3	4
Infección por IHV	TF+	1 cápsula 3 veces al día	Procedimientos de 14 días repetidos con monitoreo de inmunograma
Hepatitis B viral aguda (curso lento o prolongado)	TF	1 cápsula 3 veces al día	Procedimientos individuales repetidos durante el estudio de seguimiento.
Hepatitis viral B y C crónica	TF o TF+	1 cápsula 3 veces al día	Durante 14 al mes durante los tres primeros meses. Procedimientos repetidos de 14 días, 1 cápsula 3 veces al día, monitoreados por análisis bioquímicos, investigación ultrasónica del hígado 1 vez cada dos o tres meses.
Osteomielitis hematogénica e Inmunodeficiencia – 1 ^{er} tipo	TF y terapia básica antibacteriana	2 cápsulas 3 veces al día	14 días antes de la cirugía y 2 meses después de la cirugía.
En caso de inmunodeficiencia persistente después de un tratamiento de dos meses.	TF	1 cápsula 3 veces al día	Dos meses
Agravación de la osteomielitis crónica	TF y tratamiento básico	2 cápsulas 3 veces al día	1 semana antes de la cirugía y 1 mes después de la cirugía.
Opistorquiasis	TF o TF+ Después de tratamiento antelmíntico y bithricide	1-2 cápsulas 3 veces al día	Tratamientos repetidos de 7 días en caso de persistencia de las manifestaciones de procesos inmunopatológicos (artralgia, vasculitis).
Clamidiosis urogenital aguda	TF+ y antibiótico	1 cápsula 3 veces al día	10 días
Clamidiosis Urogenital crónica (la enfermedad y sus manifestaciones clínicas duran más de dos meses).	TF o TF+ y antibiótico	2 cápsulas 3 veces al día 1 cápsula 3 veces al día	10 días 10 días y durante dos meses después de terminado el tratamiento básico (terapia antibacteriana con el fin de prevenir complicaciones).
La complicación de órganos reproductivos internos (como complicaciones de la clamidiosis urogenital crónica).	Tratamiento complejo con TF+ junto con diversos grupos de drogas, al igual que tratamientos de fisioterapia y restauración	2 cápsulas 3 veces al día 1 cápsula 3 veces al día	10 días durante un proceso de agravación. 10 días como medida preventiva. La frecuencia del uso de TF depende de la extensión y severidad del proceso, como asimismo de la presencia de una inmunodeficiencia secundaria y como medida preventiva y varía de 2 a 4 veces al año.
Psoriasis, Dermatitis Atópica	TF	1 cápsula 3 veces al día	14-21 días; procedimientos repetidos y durante las estaciones desfavorables del año.
Cáncer Gástrico después de cirugía.	TF+	1 cápsula 2 veces al día	Frecuencia mínima de 30 días de procedimientos repetidos; 2 meses.
Úlcera duodenal: Durante erradicación Después de erradicación Tratamiento anti-recidivas.	TF+	2 cápsulas 3 veces al día 1 cápsula 3 veces al día 1 cápsula 2 veces al día	7-10 días hasta el fin de un mes (20-23 días) durante 1 mes a comienzos de primavera y fines de otoño

7. Referencias

1. T.I. Avdeeva, N.V. Medunitsin et.al. Interferon impact of the level of the 2 class antigens of MHC expression. *Immunology* 1987(4) p. 82-85
2. M.M. Averbakh, V.F. Salov, S.I. Agal'tsova, Prokhorov Via, Dem'ianenko NV, Apt AS. [The indices of interleukin 1, 2 and 4 production and the specific antibody titers in mice with an opposite sensitivity to staphylococcal infection] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1996 Mar-Apr; (2): 79-81
3. G.N. Akzhigitov, M.A. Galeev, V.G. Sahautdnov, Y.B. Udin. Osteomyelitis – M., *Medicine*, 1986, p. 23-28
4. S.A. Alekseeieva, O.V. Krapivnaya, O.K. Komarova et.al. Life quality, clinical sumptomatology and manometric values in the patients with IBS and functional dynamics after Hp eradication Helibacter Pylory infection. Russian national congress “Man and drug” 2003, p. 93
5. V.M. Arutiunian, E.G. Grigorian. [Effectiveness of using immunomodulators in combined treatment of patients with chronic gastritis and ulcer disease] *Klin Med (Mosk).* 2003; 81(5): 33-5. Russian.
6. A.I. Autenshlus, O.B. Ivanova, T.N. Konovalova. The immune status of pregnant woman with infectious-inflammatory diseases of urogenital location. Novosibirsk, Russia 1998
7. A.I. Bondarenko, S.V. Baramzina. Role of HLA phenotype in the formation of chronic HCV infection, *Epidemiology and Infectious diseases (Epidemiologiya i infektsionnye bolezni)*, 2002, _3 p. 40-42
8. E.V. Golovina. The use of Transfer Factor in the treatment of skin diseases. Annals of scientific conference “Immunorehabilitation in infectious inflammatory diseases”. Barnaul, November 29, 2003, p. 46-49
9. V.M. Granitov, N.V. Karbisheva, E.A. Bobrovsky, M.A. Nikulina. The use of Transfer Factor in the treatment of chronic viral hepatitis B and C. Annals of the VIII-th congress of Russian-Itakian society on infectious diseases. December 5-6 2002, St. Petersburg 2002, p. 88-89
10. V.M. Granitov, N.V. Karbisheva, E.U. Kozevnuikova, S.I. Belich, L.B. Sultanov. Activated transfer factor in pathogenetic treatment of HIV infection. Annals of scientific conference “Immunorehabilitation in infectious inflammatory diseases”. Barnaul, November 29, 2003, p. 50-54
11. V.M. Granitov, N.V. Karbisheva, L.B. Sultanov, C.W. McCausland, E.A. Oganova. The use of activated Transfer Factor in the treatment of HIV patients. *Journal HIV, AIDS and related problems.* St. Petersburg 2002, v. (1) p. 79-80
12. V.A. Dadali, A.B. Rak, E.C. Stolpnik, C.W. McCausland, E.A. Oganova. Same new aspects of Transfer Factor effect. – “Biologically active food supplements and the problem of nutrition optimization”. Annals of 6th International symposium, Sochi, 2002, p. 62-63
13. V.A. Dadali, A.B. Rak, E.C. Stolpnik, C.W. McCausland, E.A. Oganova. The use of Transfer Factor in the treatment of osteomyelitis patients. *Journal “Bulletin of St. Petersburg Federal Medical Academy. Named after I.I. Mechnikov* 2002 No. 3-4
14. Z.M. Dubossarskaya, V.P. Kuznetsov. Interferon in the complex treatment of patients with chronic inflammatory processes in internal genitalia. *Obstetrics and gynecology.* 1991 Dec. (12): 38-40. Russian.
15. K.D. Durmanov. Immunological indices in chronic osteomyelitis and their change in the course of treatment. *Kazakhstan Health Care.* 1987 (5) p. 39-41
16. E.V. Golovina. The use of Transfer Factor in dermatology. Scientific conference with International participants. “Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases”. Barnaul, November 29, 2003, p. 46-49
17. N.I. Iluina. Secondary immunodeficiency conditions. Protocols of diagnostics and treatment. Allergy, asthma and clinical immunology. 2000 (1) p. 31-33

18. N.V. Karbuisheva, L.V. Sultanov, C.I. Belich. Laboratory diagnostics aimed at the evaluation of the immunorehabilitation effectiveness in opisthorchiasis. All Russia conference "Problems of medical enzymology", and International symposium. Moscow. 2002, p. 104-105
19. N.V. Karbisheva, P.B. Tatarinysev, V.M. Granitov, I.A. Karbuishev, C.W. McCausland, E.A. Oganova. Transfer Factor in the treatment of viral Hepatitis patients. Annals of International conference. Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 29-32
20. N.V. Karbisheva, C.W. McCausland, E.A. Oganova. Clinical and immunological effectiveness of Transfer Factor Plus in the treatment of chronic opisthorchiasis patients. Scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases". Barnaul, Russia, November 29, 2003. p. 42-45
21. N.V. Karbisheva, I.A. Karbuishev, P.B. Tatarinysev, C.W. McCausland, E.A. Oganova. The use of Transfer Factors in the treatment of viral hepatitis patients. Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2003 (16) p. 147-149
22. N.V. Karbisheva, D.V. Kipriyanov. A report on the results of TF Plus use in the treatment of urogenital chlamydiosis patients. Altay State medical university, 2003
23. K.P. Kashkin. The immune system cytokines: the main properties and immunobiological activity (a lecture). Clinical and laboratory diagnostics 1998, (11) p. 21-32
24. C.A. Ketlinsky, A.S. Simbirtser, A.A. Vorobiev. Endogenous immunomodulators. St. Petersburg Hippocrates, 1992
25. M.V. Kisielevsky, E.O. Khalturina. The use of Transfer Factor Plus in the treatment of gastric cancer patients. Scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases". Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 33-41
26. D.V. Kipriyanov. The results of Transfer Factor Plus use in the treatment of urogenital chlamydiosis. Scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases". Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 33-41
27. A.T. Kotelkin. Looking for the ways of the studying of *Opisthorchis felineus* markers and the study of their use for opisthorchis diagnostics. Abstract of doctoral dissertation. Koltsovo, 2000, 20 pages.
28. G.M. Letifov. The role of sensitivity to gram-negative bacteria endotoxins in pyelonephritis pathogenesis in children. (clinical-experimental study). Dissertation doctoral. Rostov-on-the-Don. 2000, 450 pages.
29. S.G. Lyikova, O.B. Nemchaninova, E.B. Chernikova, U.P. Gichev. The use of Transfer Factor in dermato-venerology. "Siberian Journal of dermato-venerology". 2002 (3) p. 34-35
30. S.G. Lyikova, O.B. Nemchaninova, E.B. Chernikova, U.P. Gichev, A.N. Trunov. The use of Transfer Factor in dermato-venerology. Annals of VI International symposium. "Biological active substances to the food and problems of the optimization of nutrition" Sochi, November 5-7, 2002, p. 146-147
31. A.N. Mats. Transfer Factor products as the means of a specific immunotherapy. Medical immunology. 2001 v.3 (2) p.328-329
32. E.A. Oganova, C.W. McCausland, W.J. Hennen. (4Life Research, USA). Transfer Factor – new generation of biologically active dietary supplements. Annals of VI International symposium. "Biological active substances to the food and problems of the optimization of nutrition" Sochi, November 5-7, 2002, p. 146-147
33. E.A. Oganova, C.W. McCausland. Transfer Factor – natural immunocorrectors. dietary supplements. Scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases". Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 22-26
34. H.H. Ozeretskovskaya, E.E. Chuikina, C.B. Parfenov. Tolerance to opisthorchia antigens: immunity or genetics? Opisthorchiasis. Annals of a conference, 1991, p. 171-174
35. R.V. Petrov, P.M. Chaitov, B.V. Pinegin. The evaluation of human immune status in normal conditions and in pathology. Immunology. 1994 (6), p. 6-9
36. A. Right. Basics of immunology. Translation from English, by M. Mir, 1998. p. 86-100

37. B.V. Pinegin, et. al. Immunodiagnostics and immunotherapy of surgical infections. *International journal of immunorehabilitation*, 1998, (10) p. 86-100
38. A.B. Rak, E.C. Stolpnik, V.A. Dadali, G.A. Baskovich, C.W. McCausland, E.A. Oganova. The study of the possibility of transfer factor use in purulent surgery. *Annals of international congress "Traumatology and orthopedics present and future"*, Moscow, April 7-9, 2003
39. A.B. Rak, V.A. Dadali, E.C. Stolpnik, C.W. McCausland, E.A. Oganova, L.B. Gaikovaya. Immunological indices in chronic osteomyelitis patients in the course of treatment with the use of transfer factor. *Annals of a scientific conference. Scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases"*. Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 55-60
40. A.P. Remezov, V.A. Neverov. Chronic chlamydial urogenital infection. *Terra Medica*. 1996 (4) p.36-38
41. Iu.E. Serebryansky, C.C. Afanasiev, L.A. Denisov, O.B. Rubalsky. Cytokines in infected patient's immunorehabilitation. *Military Medical Journal*. 1999, v. 320 (3) p. 41-50
42. V.V. Sokolovsky. Thiolsulfide blood ratios as an index of non-specific body resistance. St. Petersburg, Russia. 1996
43. S.N. Sorinson. *Viral hepatitis*. Teza, 2nd edition, St. Petersburg, Russia. 1998, p. 1-308
44. T.F. Stepanova, N.I. Skarednov. Clinical rehabilitation in the complex of measure aimed at opisthorchiasis control. *Opisthorchiasis. Annals of a conference*. Tumen, 1991, p. 232-234
45. B.P. Sukhanov. Transfer Factors as a part of human nutrition. *Annals of a scientific conference with International participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases"*. Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 27-28
46. W.J. Hennen. Transfer Factor Plus: an ideal combination of biologically active substances for optimal immunity. (editors U.P. Gichev, E.A. Organova). Novosibirsk. 2001, 73 pages.
47. A.S. Khabarov, V.S. Dergachev. Immunorehabilitation of descendants of the second generation irradiated at Semipalatinsk testing area. *Annals of a scientific conference. Scientific conference with international participants. "Immunorehabilitation of infection and inflammatory diseases"*. Barnaul, Russia, November 29, 2003, p. 18-19
48. R.M. Khaitov, B.V. Pinegin. The main principles of immunomodulating therapy. *Allergy, asthma and clinical immunology*. 2000 (1) p. 9-16
49. R.M. Khaitov, B.V. Pinegin. Modern understanding of body defense against infections. *Immunology*, 2000 (1) p. 61-64
50. A.A. Yatilin. Modern problems of allergology, clinical immunology and immunopharmacology. *Annals of the 1st national conference of Russian association of allergologists and clinical immunologists*. January, 28-31, 1997, Moscow. M. p. 161-167
51. V.A. Danis, G.M. Franic, D.A. Rathjen, P.M. Brooks. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 on the production of IL-1 and TNF-alpha by human monocytes. *Clin. Exp. Immunol.* –1991 Jul; 85 (1): 143-50
52. C. De Punzio, E. Neri, P. Metelli, M.S. Bianchi, M. Campa, P. Fioretti, *Epidemiology and therapy of chlamidia trachomatis genital infection in women. – I. Chemother.* 1992 Jun; 4 (3): 163-6
53. M.B. Grisham, M.W. Owens. Cytokines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflammation-induced stricture formation. *Inflammation*. 1993 Aug; 17 (4): 481-7
54. H.S. Lawrence, W. Borkowsky. Transfer Factor TM current, status and future prospects. *Biotherapy*. 1996; 9 (1-3): 1-5
55. C. Matushansky. Circulation entero-systemique des'limphocytes domiciliation a lamaquens'e intestinale et malaties inflamatoires chroniques de lintestin. *Med.Sci.* –1994. –10. p. 8-9
56. W.E. Paul, R.A. Seder. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 1994 Jan 28; 76 (2): 241-51