

El Calostro Bovino Hiperinmune en la Terapéutica de Infecciones Humanas Gastroentéricas

Valdivia F., A., Martínez de A., A. y Ortiz M., R./Centro Agropecuario/De la Cerda G., E. y Jaramillo J., F.
/Centro Básico/Programa de Investigación Pecuaria

INTRODUCCION

Independientemente de su uso Zootécnico y Terapéutico en especies pecuarias heterólogas, el Calostro Bovino Hiperinmune presenta un prometedor campo de desarrollo de alternativas para el alivio de infecciones humanas tan refractarias como las asociadas a estados inmunodeficientes, SIDA, criptosporidiosis, rotavirus intestinal en los recién nacidos o como estrategia para prevenir o controlar brotes epidémicos de enfermedades como la shigelosis, la colibacilosis o el cólera.



El que la vaca gestante reaccione inmunogénicamente con su medio ambiente produciendo niveles de protección generalmente suficientes, permite aprovechar su potencial para producir anticuerpos contra patógenos propios de otra especie biológica, incluso el hombre. En la foto se observa una vaca con ocho meses de gestación, evidente por la prominencia en el lado derecho del vientre, indicativo del crecimiento uterino.

Los propósitos de esta breve reseña es mostrar algunas experiencias, relativamente recientes, desarrolladas en diversas partes del mundo, y hacer énfasis en el potencial novedoso de un beneficio adicional prestado a la humanidad por esta noble especie animal: el calostro hiperinmune contra patógenos gastroentéricos del hombre.

El calostro bovino es un eficiente medio natural para proveer de inmunidad pasiva al becerro recién nacido. Este proceso es cualitativamente diferente del que ocurre en el humano. Pues mientras que el hombre, debido a la permeabilidad de la barrera Placentaria, nace con un nivel de inmunoglobulinas relativamente alto (1000 mg/dl, Stites D.P. y Rodgers R.P.CH., 1991), la barrera epiteliocorial de la placenta bovina, prácticamente arroja al becerro inmunológicamente desnudo.

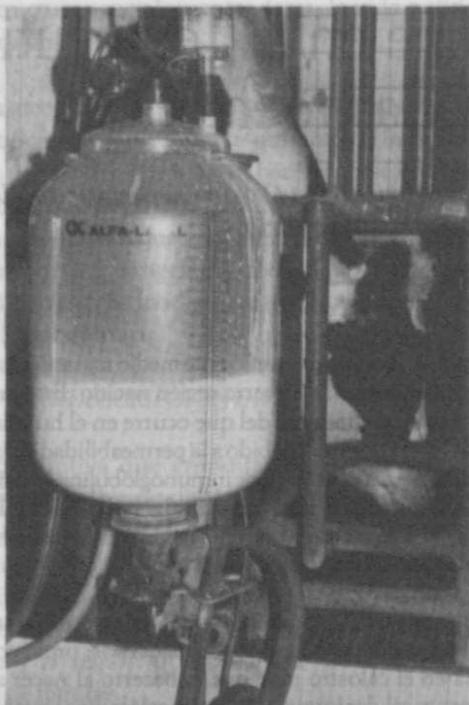
Por ese motivo la vaca gestante reacciona con los antígenos de su entorno y produce los anticuerpos protectores que acumula en el calostro para que el becerro al nacer adquiera pasivamente células inmunes e inmunoglobulinas que atraviesan la pared intestinal y alcanzan niveles de cuando menos 25 mg por ml de suero sanguíneo, ya que los valores menores se correlacionan estrechamente con la aparición de enfermedades en el desarrollo de los recién nacidos.

Diversos países, empresas, universidades y grupos de investigadores se han avocado a producir inmunoglobulinas provenientes de calostro bovino que contenga concentraciones suficientes de anticuerpos contra un amplio rango de bacterias, virus, protozoarios así como contra varias toxinas bacterianas. A continuación presentamos una relación de acciones y resultados sobresalientes en estos trabajos.

USO DEL CALOSTRO BOVINO HIPERINMUNE EN HUMANOS CON SIDA.

Se sabe que en el SIDA los macrófagos son las primeras células infectadas, además de ser el principal tejido reservorio durante todas las etapas de la infección; estos permanecen en el tejido por largos periodos de tiempo (hasta meses) con un gran número de partículas infecciosas contenidas dentro de las vacuolas intracitoplasmáticas; también son un vector para la diseminación de la infección a diferentes tejidos del paciente y para otros individuos, desarrollando el efecto de "caballo de troya" y son las principales células que regulan el establecimiento y la intensidad, así como el avance de la infección. (Meltzer M.S., Gendelman H.E.)

La diarrea y pérdida de peso son encontradas en más del 50% de los pacientes que han presentado síndrome de inmunodeficiencia (SIDA). En algunos pacientes los síntomas pueden ser muy severos, conduciéndolos a la muerte aún en ausencia de otras infecciones oportunistas.



Debido a que generalmente la vaca lactante produce una cantidad de calostro mayor que la que necesita consumir su descendencia, el excedente se revuelve con la leche común, desaprovechando su excelente valor biológico. En la foto se observa una vaca produciendo más de diez kilogramos de calostro mientras que su becerrito solamente requiere de dos.

En el 30% de estos pacientes, no se identifican agentes patógenos entéricos y aproximadamente la mitad de los agentes etiológicos de la diarrea identificables en pacientes infectados con el virus del SIDA son tratados, infructuosamente, con antibióticos.

*Un grupo del Biotest Pharma de Frankfurt, formado por Stephan, Dichtelmuller y Lissner, presentaron en 1990, el uso de un preparado de inmunoglobulinas para uso oral elaborado de una mezcla de calostro bovino de más de 100 animales, mediante el secado por aerosol y estabilizado a 2-8 °C. El Preparado tenía altos títulos de anticuerpos antibacterianos y una gran capacidad para la neutralización de toxinas bacterianas. Este fue bien tolerado y altamente efectivo en el tratamiento de diarrea severa en pacientes con SIDA.

*Merrill, LS, presentó en 1992 los resultados obtenidos en Portland, Maine, USA, dentro de cuatro granjas lecheras participantes en un proyecto de investigación de ImmunoCell Corp. El trabajo de la compañía no involucró directamente el virus, sino algunos de los patógenos más comúnmente involucrados en la diarrea de los pacientes.

En las granjas se recuperaron, congelaron y registraron las primeras cinco ordeñas del calostro de las vacas inmunizadas para estimular la producción de ciertos anticuerpos. Parte de este calostro se administró a la descendencia de los animales experimentales y se probó su inocuidad.

El calostro de las vacas se usó exitosamente en varios estudios de factibilidad para tratar la diarrea en pacientes con SIDA.

*El grupo de Rump J.A. de la Clínica de Medicina Universitaria de Freiburg, Alemania, en 1992, publicó un estudio piloto desarrollado en varios centros con 37 pacientes inmunodeficientes que presentaban diarrea crónica (29 pacientes infectados con el virus del SIDA, 2 pacientes con inmunodeficiencia variable común (CVID), uno con una inmunodeficiencia no identificada, 5 pacientes con injerto contra la enfermedad del huésped (GvHD) a los cuales se les transplantó médula ósea. Todos fueron tratados con Lactobin (LIG) por vía oral a dosis de 10 g diarios durante 10 días. Y se observaron buenos efectos terapéuticos.

Después de 31 períodos de tratamiento en 29 pacientes infectados con HIV, 21 tuvieron buenos resultados conduciendo a una normalización de la frecuencia de evacuaciones transitoria (10 días) o más duradera (más de 4 semanas). La media de la frecuencia diaria decreció de 7.4 a 2.2 al final del tratamiento. Ocho pacientes infectados con HIV no mostraron respuesta. La diarrea regresó en 12 pacientes dentro de 4 semanas (32.4%), mientras que 19 pacientes fueron liberados de la diarrea al menos por 4 semanas (51.3%). En 5 pacientes la criptosporidiosis intestinal desapareció después del tratamiento oral de LIG. El tratamiento de LIG fue también benéfico en 4 de los 5 pacientes con GvHD.

EL CALOSTRO BOVINO HIPERINMUNE EN EL TRATAMIENTO DE CRIPTOSPORIDIOSIS.

La criptosporidiosis es una infección por coccidias que generalmente se presenta en pacientes con el sistema inmune disminuido. Se ha convertido en una epidemia tal como lo demuestran el incremento de casos clínicos los cuales no tienen, hasta ahora, un régimen terapéutico óptimo para su erradicación. (de Gorgolas H.M.).

El *Cryptosporidium parvum* es un patógeno zoonótico de la familia Apicomplexa. Causa diarrea abundante, desnutrición y deshidratación. Una severidad menor con enfermedad autolimitada ocurre en individuos inmunocompetentes, particularmente niños, manejadores de animales, y residentes de países en desarrollo. Se conoce muy poco acerca de la biología del microorganismo, la patofisiología del proceso de la enfermedad o el mecanismo de la inmunidad.

Desde 1907 cuando se describió por primera vez el microorganismo, una gran cantidad de agentes anti-infecciosos han sido usados sin éxito. Se requieren estudios adicionales para el desarrollo de un tratamiento óptimo. No hay terapia efectiva para la criptosporidiosis, pero el calostro bovino hiperinmune desarrollado contra ooquistes y esporozoitos de *Cryptosporidium* ha aminorado la infección, también han reducido significativamente la infestación de ratones y becerros. (Heaton-P, 1994).

*Nord J. y colaboradores del St. Vincent's Hospital and

Medical Center, New York, en 1990 condujeron un estudio piloto controlado, doble ciego, para la diarrea causada por criptosporidiosis. Los pacientes recibieron aleatoriamente calostro hiperinmune o calostro control por infusiones nasogástricas continuas durante diez días. Ellos analizaron las evacuaciones digestivas y monitorearon la concentración de ooquistes excretados.

Uno de los tres pacientes tratados con calostro hiperinmune tuvo una reducción en la diarrea y en la concentración de ooquistes excretados. Un segundo paciente tratado tuvo un modesto decremento en la concentración de ooquistes excretados. Dos pacientes que recibieron el calostro control, también tuvieron decrementos en el volumen de la diarrea pero no cambió la concentración de ooquistes excretados.

*Fayer R. y colaboradores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, en 1991, inmunizaron Vacas gestantes para producir calostro bovino hiperinmune (HBC) por medio de 4 sucesivas inyecciones intramusculares o infusiones



El calostro bovino es muy rico en inmunoglobulinas que protegen al recién nacido contra los patógenos medioambientales. En la foto se aprecia a una becerrieta de un día de edad tomando en un biberón-cubeta su segunda ración de calostro.

intramamarias con antígenos de ooquistes de *Cryptosporidium parvum* (Cp) mezclados con adyuvante de Freund (F) o de Ribi (R). Al calostro le separaron la grasa butírica y lo probaron con isotipos de inmunoglobulina específicas anti-Cp por el método de ELISA. El HBC Cp-F y Cp-R tuvieron títulos excedentes de IgG1 a 1:400,000 y 1:800,000, respectivamente.

Algunos HBC Cp-F fueron congelados y liofilizados para facilitar el almacenamiento y fueron irradiados a 42.5 kGy para destruir patógenos contaminantes potenciales. Ninguno de estos últimos métodos afectó los patrones de las bandas de la prueba Western blot.

*Petersen C. al frente de un grupo del Parasitology Laboratory, San Francisco General Hospital, California en 1992, reportaron la identificación y caracterización inicial de la glicoproteína (GP 900) de un esporozoito de *Cryptosporidium* con un M(r) mayor de 900,000, que es un prominente antígeno reconocido por la inmunoglobulina calostril bovina hiperinmune.

Tres de seis anticuerpos monoclonales murinos anticriptosporidiales reaccionaron con la GP 900, indicando que la molécula es altamente inmunogénica en ratones así como en vacas. La GP900 es codificada por una copia simple del gen que reside en el cromosoma más grande del *Cryptosporidium*.

*Un grupo austriaco dirigido por Plettenberg A. reportó en 1993 un estudio no controlado, abierto y prospectivo, de 25 pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, con diarrea refractaria crónica y criptosporidiosis confirmada (n=7) o con ausencia de organismos patógenos demostrables (n=18); todos fueron tratados con dosis orales diarias de 10 g por un periodo de 10 días, con inmunoglobulinas preparadas a partir de calostro bovino. De los 7 pacientes con criptosporidiosis, 3 presentaron recuperación completa y 2 parcial. Para los 18 pacientes con diarrea y cultivo de heces negativo, la recuperación completa fue obtenida en 7 de ellos y parcial en 4. En los pacientes restantes no se produjo mejoría significativa en la diarrea. La duplicación subsecuente de la dosis del preparado (2x10 g diarios) en 8 de los que no respondieron al tratamiento inicial permitió la recuperación completa en un caso y al menos una recuperación parcial en los últimos 4 pacientes.

*Shield J. y colaboradores del Department of Infectious Diseases, Hospital for Sick Children, London, publicaron en 1993 sus experiencias con el Lactogloblin-R, un calostro bovino hiperinmune comercial con una potente actividad anticriptosporidial. Lo administraron a un niño de cuatro años de edad con SIDA y con severa diarrea asociada a criptosporidiosis. El paciente presentó una mejoría clínica significativa tanto en la diarrea como en la eliminación del parásito, la cual fue monitoreada a través de una serie de biopsias del yeyuno así como de muestras de heces.

EL CALOSTRO BOVINO HIPERINMUNE EN EL TRATAMIENTO DE ROTAVIROSIS.

*Davidson G.P. y colaboradores de la Unidad de Gastroenterología, Centro Médico de Adelaida para mujeres y niños, South Australia, en 1989, presentan un trabajo en que en los pacientes de un hospital se evaluó la eficacia de un tratamiento de 10 días con calostro bovino de altos títulos de anticuerpos contra cuatro serotipos conocidos de rotavirus humano en la protección de niños contra la infección por rotavirus.

Los niños tenían de 3 a 15 meses de edad y fueron asignados (bloqueados) en parejas de acuerdo al sitio en que estaban acomodados (por ejemplo en aislamiento o en área abierta). Cada bloque contenía un niño tratado y uno control. La asignación de tratamiento o control (una fórmula infantil artificial) fue aleatorizada. 9 de 65 niños control pero ninguno de 55 niños tratados adquirieron la infección por rotavirus durante el periodo de tratamiento (p<0.001).

La importancia de proteger contra la infección por rotavirus fue subrayado por el hecho que los padres de los niños con

síntomas positivos a rotavirus solicitaron atención médica siete veces más frecuentemente que los de los niños con sintomatología negativa a rotavirus ($p < 0.05$).

*En los laboratorios Ross, en Columbus, Ohio, USA, en 1991, el grupo de Cordle presentó un estudio en el que los anticuerpos bovinos para *E. coli* entropatógena del cerdo y del Rotavirus humano, obtenido de la fracción sérica del calostro bovino de vacas inmunizadas, fue administrado a lechones notobióticos, los cuales fueron desafiados con el virus.

Ellos establecieron una interrelación entre la dosis de anticuerpo y la protección contra la diarrea. La dosis mínima de anticuerpos contra *E. coli* requerida para la protección fue de 2.0 a 2.5 g de IgG por día.

*El grupo de Ebina T. del Departamento de Bacteriología, Escuela de Medicina de la Universidad de Tohoku, Sendai, Japón, en 1992, obtuvo el calostro de vacas holstein inmunizadas a los ocho meses de gestación con una cepa MO del Rotavirus Humano. El calostro contenía anticuerpos neutralizantes para cuatro serotipos diferentes del rotavirus, por lo que se le designó "Rotacalostro".

La inoculación oral de la cepa MO del rotavirus humano en ratones BALB/c de 5 días de edad provocó una gastroenteritis caracterizada por diarrea. Usando este pequeño modelo animal, se logró la protección pasiva de los ratones lactantes contra la infección del rotavirus humano con el uso del Rotacalostro.

Después se agruparon aleatoriamente 20 bebés de un centro de cuidado infantil, 10 infantes recibieron 20 ml de rotacalostro diariamente por dos semanas y 10 niños control no lo recibieron.

En 7 niños del grupo control se desarrolló una diarrea asociada con el rotavirus. Ninguno de tres infantes del grupo que recibieron Rotacalostro mostraron síntomas, y uno de otros tres infantes que recibieron Rotacalostro desarrolló diarrea inducida por rotavirus. Todos los cuatro restantes que recibieron rotacalostro después que aparecieron los síntomas desarrollaron diarrea.

*En Victoria, Australia, durante 1994, Anderson, del South Australian Research and Development Institute, publicó los resultados de la utilización de una leche en polvo para curar la diarrea fatal. Este producto, llamado Gastrogard, previene contra forma de gastroenteritis potencialmente fatal y altamente contagiosa. El Gastrogard se obtuvo de calostro de vacas inyectadas con el Rotavirus inactivado. El polvo puede ser rociado sobre la comida o disolverse en agua o leche en dosis de aproximadamente 1.5 g y tomarse tres veces al día. Anderson reporta que ha desarrollado experimentos exitosos en la India, Hong Kong y Australia en los cuales ninguno de 200 niños destetados que recibieron la leche en polvo desarrolló gastroenteritis.

EL CALOSTRO BOVINO HIPERINMUNE CONTRA SHIGELOSIS, COLIBACILOSIS Y COLERA

La *Escherichia coli* enterotoxigénica es una causa común de

la diarrea de los viajeros. La profilaxis contra la diarrea de los viajeros a sido asociada con efectos colaterales del subsalicilato de bismuto y el desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos.

*Tacket C.O. y colaboradores en el Department of Medicine of the University of Maryland School of Medicine, Baltimore, en 1988, desarrollaron un experimento doble ciego en el que un concentrado de inmunoglobulinas de leche bovina con altos títulos de anticuerpos contra *E. coli* enterotoxigénica fue usada como profilaxis en voluntarios.

Las Inmunoglobulinas de leche liofilizada fueron preparadas desde calostro de vacas inmunizadas con varios serotipos de la bacteria, de sus fimbrias, enterotoxina termolábil y la toxina de cólera. Como control se utilizó un concentrado de inmunoglobulinas sin actividad contra *E. coli*.

Diez voluntarios recibieron tres veces al día, disuelto en agua, un concentrado buferado de inmunoglobulinas contra la bacteria y diez recibieron un concentrado control. No se observaron efectos colaterales; en el tercer día, los voluntarios recibieron 109 unidades formadoras de colonias de *E. coli* enterotoxigénica H:10407(078:H11). Esta cepa produce un factor de colonización antígeno I, y enterotoxinas lábiles y estables al calor. Ninguno de los voluntarios que recibieron el concentrado de inmunoglobulinas contra *E. coli* tuvo diarrea, pero 9 de 10 controles sí la presentaron. ($p < 0.0001$). Todos los voluntarios excretaron la cepa bacteriana inoculada.

*En 1988 el grupo de Mc.Clead R.E. Jr., del Departamento de Pediatría de la Universidad del Estado de Ohio condujeron dos experimentos clínicos controlados y aleatorizados para probar la eficacia terapéutica de la administración oral de inmunoglobulinas calostrales bovinas contra la toxina del cólera en pacientes con diarrea colérica. En dos experimentos similares, uno con 45 y otro con 20 pacientes con cólera fueron aleatorizados para asignarles dos dosis (de 2.0 g en 100 ml de agua cada una) de inmunoglobulinas calostrales bovinas contra la toxina del cólera e inmunoglobulinas calostrales bovinas no inmune contra el agente, o 100 ml de agua sola.

La media de los volúmenes excretados en cada uno de los dos periodos subsiguientes de ocho horas después del inicio de la terapia no fueron significativamente diferentes entre los grupos estudiados de ambos experimentos. La medición de inmunoglobulinas en las excreciones mostraron que la IgG bovina fue detectada en 19 de 25 pacientes y su actividad neutralizante de la toxina del cólera fue probada en asa aislada de ileon de conejo, sin embargo no fue efectiva en pacientes con diarrea colérica activa. El beneficio profiláctico de la antitoxina oral aguarda para ser identificada.

*Tacket C.O. y colaboradores en 1992, dieron a conocer la eficacia protectora de un concentrado oral de inmunoglobulina bovina derivada de calostro contra un desafío de *Shigella flexneri*, estudiada en un diseño doble ciego aleatorio con voluntarios adultos y sanos. Los voluntarios recibieron un producto consistente en un concentrado de inmunoglobulinas hiperinmunes con altos títulos anti-*S. flexneri* 2a lipopolisacárido

(LPS) con bicarbonato de sodio o una preparación control con bicarbonato, 3 veces al día por 7 días. Al tercer día de tratamiento los voluntarios recibieron una dosis de 103 unidades formadoras de colonias de *S. flexneri* 2a. cepa 2457T.

Ninguno de los voluntarios que habían recibido el producto hiperinmune de altos títulos se enfermó, comparado con un 45% de los voluntarios que recibieron el placebo (P menor de 0.05). La duración de la eliminación del microorganismo fue decreciendo, y la respuesta inmune activa a *S. flexneri* LPS fue menos frecuente y de más baja magnitud en los voluntarios que recibieron el concentrado de inmunoglobulina que los del grupo control.

CONCLUSIONES

La particularidad biológica de los bovinos así como la abundancia de la producción de calostro, constituyen un recurso potencial para la fabricación de preparados hiperinmunes contra muchos patógenos, pues teóricamente, sólo bastaría inocular por vía parenteral o intramamaria algún antígeno para producir el efecto protector deseado.

Nosotros concluimos que el tratamiento de la diarrea refractaria con inmunoglobulinas preparadas de calostro bovino constituye una importante alternativa terapéutica que permitió una recuperación de la diarrea en los pacientes descritos, afectados de SIDA, Criptosporidiosis, Rotavirus, Colibacilosis, Cólera o Shigelosis.

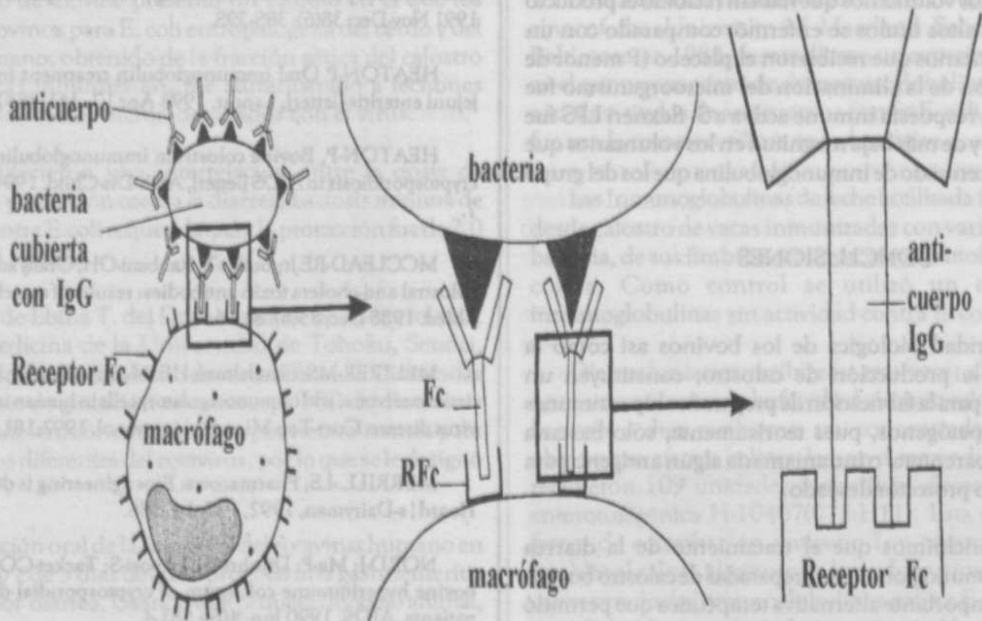
Sin embargo, se necesitan más estudios de inmunoglobulinas calostrales bovinas para ser representativos, de tal forma que la eficacia de este tratamiento sea evaluada más a fondo.

Al parecer la acción del calostro hiperinmune bovino limita su campo de acción dentro del organismo en el área intestinal debido a que los elementos inmunitarios no pueden traspasar la barrera intestinal si no se logra duplicar las condiciones del intestino neonatal propicio a la permeabilidad de macromoléculas.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, J. Powdered milk cure for fatal diarrhoea. *New Scientist*. 1994, 141: 1907, 6.
- CORDLE, CT; Schaller, JP; Winship, TR; Candler, EL; Hilty, MD; Smith, KL; Saif, LJ; Kohler, EM; Krakowka, S. Passive immune protection from diarrhea caused by rotavirus or *E. coli*: an model to demonstrate and quantitate efficacy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* Vol 310. New York, USA; Plenum Press.
- DAVIDSON, GP; Whyte, PB; Daniels, E; Franklin, K; Nunan, H; McCloud, PI; Moore, AG; Moore, DJ. Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet*. 1989 Sep 23; 2(8665): 709-12.
- EBINA, T; Ohta, M; Kanamaru, Y; Yamamoto-Osumi, Y; Baba, K. Passive immunizations of suckling mice and infants with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *J-Med-Virol*. 1992 Oct; 38(2): 117-23.
- FAYER, R; Tilley, M; Upton, SJ; Guidry, AJ; Thayer, DW; Hildreth, M; Thomson, J., 1991, Production and preparation of hyperimmune bovine colostrum for passive immunotherapy of cryptosporidiosis. *J-Protozool*. 1991 Nov-Dec; 38(6): 385-395.
- HEATON, P. Oral immunoglobulin treatment in *Campylobacter jejuni* enteritis [letter], *Lancet*. 1993 Apr 17; 341(8851): 1036.
- HEATON, P. Bovine colostrum immunoglobulin concentrate for cryptosporidiosis in AIDS [letter], *Arch-Dis-Child*. 1994 Apr; 70(4): 356-7.
- MCCLEAD, RE Jr; Butler, T; Rabbani, GH, Orally administered bovine colostrum anti-cholera toxin antibodies: results of two clinical trials. *Am-J-Med*. 1988 Dec; 85(6): 811-6.
- MELTZER, MS; Gendelman, HE. Mononuclear phagocytes as targets, tissue reservoirs, and immunoregulatory cells in human immunodeficiency virus disease. *Curr-Top-Microbiol-immunol*. 1992; 181: 239-63.
- MERRILL, LS. Pharmacows: Bioengineering is down on the farm, *Hoard's-Dairyman*, 1992, 137: 14, 586.
- NORD, J; Ma, P; DiJohn, D; Tzipori, S; Tacket, CO, Treatment with bovine hyperimmune colostrum of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients. *AIDS*. 1990 Jun; 4(6): 581-4.
- PETERSEN, C; Gut, J; Doyle, PS; Crabb, JH; Nelson, RG; Leech, JH. Characterization of a > 900,000-M(r) *Cryptosporidium parvum* sporozoite glycoprotein recognized by protective hyperimmune bovine colostrum immunoglobulin, *Infect-Immun*. 1992 Dec; 60(12): 5132-8.
- PLETTENBERG, A; Stoehr, A; Stellbrink, HJ; Albrecht, H; Meigel, W. A preparation from bovine colostrum in the treatment of HIV-positive patients with chronic diarrhea, *Clin-Investig*. 1993 Jan; 71(1): 42-5.
- RUMP, JA; Arndt, R; Arnold, A; Bendick, C; Dichtelmüller, H; Franke, M; Helm, EB; Jäger, H; Kampmann, B; Kolb, P; et al. Treatment of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients with immunoglobulins from bovine colostrum *Clin-Investig*. 1992 Jul; 70(7): 588-94.
- STEPHAN, W; Dichtelmüller, H; Lissner, R. Antibodies from colostrum in oral immunotherapy. *J-Clin-Chem-Clin-Biochem*. 1990 Jan; 28(1): 19-23.
- STITES D.P. and Rodgers R.P.CH., 1991, *Clinical Laboratory Methods for detection of antigens and antibodies*, in *Basic and Clinical Immunology*, a Lange medical Book, Appleton & Lange, Norwalk, Conn., Ca. U.S.A., p. 222.
- TACKET, CO; Losonsky, G; Link, H; Hoang, Y; Guesry, P; Hilpert, H; Levine, MM, Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*, *N-Engl-J-Med*. 1988 May 12; 318(19): 1240-3
- TACKET, CO; Binion, SB; Bostwick, E; Losonsky, G; Roy, M; Edelman, R. Efficacy of bovine milk immunoglobulin concentrate in preventing illness after *Shigella flexneri* challenge. *Am-J-Trop-Med-Hyg*. 1992 Sep; 47(3): 276-83.

En el esquema se representa una de las principales funciones de los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) que consiste en la identificación y adhesión a las superficies bacterianas para facilitar su destrucción por las macrófagos. En la figura se aprecia la participación de estructuras celulares receptoras (FcR) de la fracción cristalizante (Fc) del anticuerpo.



Otra función adicional de los anticuerpos consiste en iniciar varios fenómenos biológicos relacionados con los mecanismos de inflamación protectora contra las invasiones patógenas. En el esquema se representan los eventos relacionados con la inflamación mediada por inmunoglobulina e (IgE) que al detectar un antígeno estimula la liberación de mediadores químicos de las células Mast, como el factor activador de plaquetas (PAF) y prostaglandinas (PGD₂).

