

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES AGUDAS CON LACTOFERRINA BOVINA

D. Infante, R. Tormo, N. Roca-Cusachs, A. Fàbregas, A. Fàbrega,
E. Lera, O. Segarra,
Unidad de Gastroenterología pediátrica.
Universidad Autónoma
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Comunicación presentada en el 55 Congreso de la Asociación Española
de Pediatría.

Valencia 1-3 Junio de 2006

LA LACTOFERRINA

La lactoferrina (LF), descubierta en 1939, y aislada en la leche humana en 1960, es una de las principales proteínas de la leche de los mamíferos. Se trata de una glicoproteína de la familia de la transferrina, encargadas de la unión y transporte del hierro, y es producida en las células epiteliales por los granulocitos neutrófilos y monocitos macrófagos. Su síntesis y secreción cambia sustancialmente durante el periodo de lactancia. Las cantidades de LF en la leche humana oscilan entre 2-3 mg / ml en el calostro y de 1-1,5 mg / ml en la leche madura. Se encuentra también presente la saliva, lágrimas, secreción nasal, orina, semen y moco cervical.

Su estructura molecular (Figura 1) es de aproximadamente 80 kDa, estando constituida por dos regiones simétricas, poseyendo cada una de ellas un receptor (galactosa-manosa-fucosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico) del hierro, con capacidad de unir reversiblemente una molécula de hierro férrico (Fe^{3+}). La afinidad por el hierro de la LF es 300 veces mayor que la de la transferrina. Secuestra el hierro exógeno a lo largo de todo el intestino, aproximadamente el 50 % que ingiere el lactante.

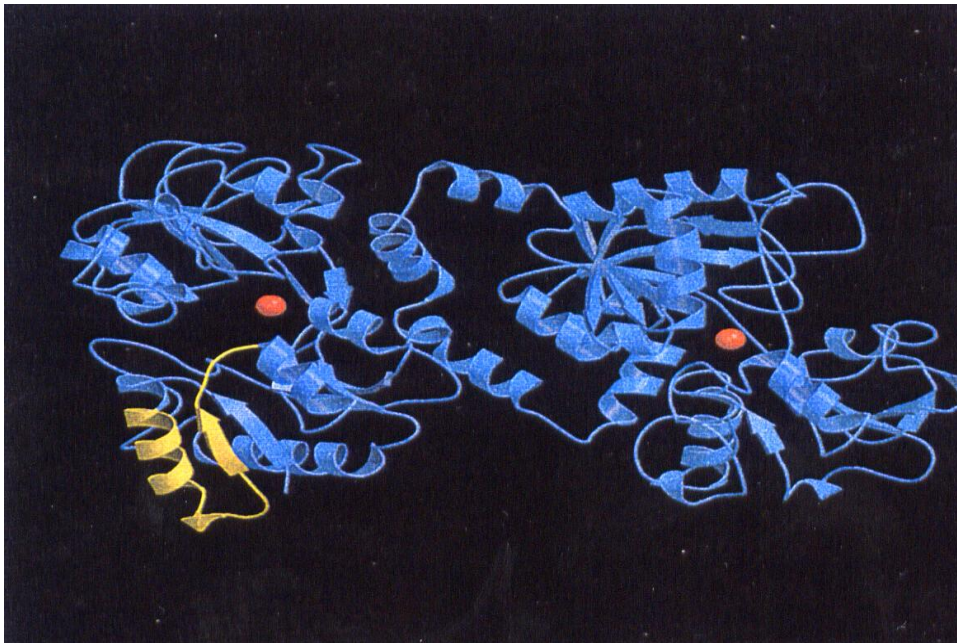


FIGURA 1: Estructura tridimensional Cristalográfica de la Lactoferrina (Prf.E.N Baker. J.M.Biol 1998;209:711-34

Acciones Biológicas de la Lactoferrina

La LF tiene actividad antimicrobiana, tanto bacteriostática (capacidad de impedir el crecimiento), como bactericida (destruir las bacterias) ante un amplio espectro de bacterias Gram + y Gram -, y esta considerada como uno de los principales mecanismos del sistema de defensa del huésped ante la infección.

Uno de sus mecanismos de acción es por su unión a las moléculas de hierro que están en la luz intestinal secuestrándolo al uso por parte de las bacterias (acción bacteriostática), limitando así su crecimiento. Recordemos que dicho mineral es fundamental para el metabolismo y desarrollo de las bacterias.

Asimismo diversos estudios han demostrado que la LF posee una acción bactericida directa siendo capaz de destruir diferentes microorganismos por un mecanismo distinto del secuestro de hierro, produciendo alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana que conducen a la pérdida de su integridad. La LF es capaz de liberar los lipopolisacáridos de la parte superficial de las membranas del espacio periplásmico, permitiendo el posterior paso de Lactoferricina B, un potente péptido antimicrobiano, generado por la LF tras la digestión de esta por la pepsina (Figura 2). La Lactoferricina B es un potente bactericida que al entrar dentro de la célula microbiana inhibe los mecanismos esenciales de transporte de aminoácidos, inhibe la síntesis de proteínas, inhibe los enzimas metabólicos vitales del patógeno y su respiración, conduciendo todo ello a la lisis del microorganismo.

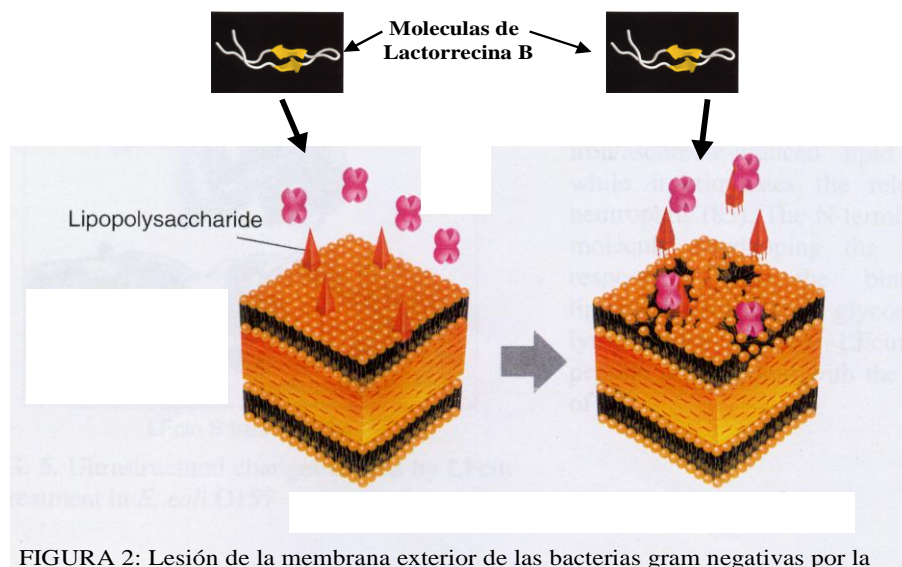


FIGURA 2: Lesión de la membrana exterior de las bacterias gram negativas por la Lactoferrina, posterior acción del péptido Lactoferricina B.

La LF posee así mismo efecto antiviral y antimicótico. Se ha demostrado que la LF impide la penetración del virus en la célula diana gracias a su unión preferencial y bloqueo de los receptores glicosaminoglicanos de la membrana de los enterocitos impidiendo la fijación del virus en los osmoreceptores, lo que impide la penetración del virus, con su consiguiente desactivación. También se ha demostrado el efecto bactericida por la interferencia en la síntesis antigénica. El efecto antimicótico de la LF es por mecanismos similares a los ya descritos con las bacterias. En la Tabla 1 se exponen algunos de los microorganismos sobre los que se ha demostrado la efectividad de la LF y su mecanismo de acción.

Existen datos que sugieren que esta proteína es también capaz de estimular el crecimiento celular del intestino, de mejorar la función digestiva y de inducir un crecimiento de la

microbiota (flora intestinal) no patógena, tendría pues un efecto prebiótico. Sus mecanismos en la regulación inmonomoduladora esta en estudio

TABLA 1 : MICROORGANISMOS SENSIBLES A LOS DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA LACTOFERRINA

ANTIBACTERIANA	Bacteriostática ferro-dependiente	<i>Streptococcus aureus</i> <i>Streptococcus xylosum</i> <i>Salmonella (especie)</i> <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
	Antiadhesiva	<i>Helicobacter pilori</i> , <i>Escherichia coli</i>
	Proteolítica	<i>Haemophilus influenzae</i>
	Antinvasiva	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus Agalactiae</i>
ANTIMICÓTICA	Ferro- dependiente	<i>Saccaromices cerevisiae</i>
	Ferro- independiente	<i>Phytosporum ovale</i>
	Citopática directa	<i>Candida albicans</i>

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar la eficacia de la lactoferrina de origen bovino en forma de suplemento oral en la prevención de las infecciones agudas de la infancia.

MATERIAL Y MÉTODO Un grupo de 20 niños (media 30 meses, intervalo 18-50 meses) fueron incluidos en un estudio observacional de seguimiento clínico. Todos ellos asistían a la guardería. Recibieron durante 3 meses lactoferrina bovina (B&F Pediatrics, Suiza) a razón de 30 mg cada 12 horas durante 3 meses. Se recogieron el número de infecciones y su duración durante los 3 meses (Octubre,Noviembre,Diciembre) previos al tratamiento (AT) y posteriormente (Enero,Febrero, Marzo) al mismo (PT).

RESULTADOS

	AT	PT	Estadística
Nº Cuadros infecciosos (media por niño)	5,1	2	P= 0,01
Nº Episodios diarrea (totales)	65	21	P= 0,01
Duración episodio diarrea (días)	5	2,3	NS
Nº Infecciones respiratorias (totales)	47	27	P= 0,06

También se apreció disminución de la duración del cuadro respiratorio y de la intensidad de los síntomas. No se observó ningún efecto adverso.

CONCLUSIÓN : Los recién nacidos y lactantes poseen un sistema digestivo e inmunológico inmaduro y dependen por tanto de los anticuerpos de la leche materna para evitar las infecciones potenciales. La resistencia ante las infecciones depende de las inmunoglobulinas (principalmente la IgA secretora), de los enzimas (lactoperoxidasa, y lisozima), de las proteínas de unión al hierro (lactoferrina) y de otros factores con características defensivas que son aportadas por la leche. Sin embargo hemos de tener en cuenta que muchos recién nacidos y lactantes no toman lactancia materna o bien dejan de lactar sobre la edad de 3 meses (media de abandono de la lactancia materna en España).

En el lactante las barreras naturales tales como la acidez gástrica del estómago o la producción de pepsina y tripsina, que mantienen la esterilidad del intestino delgado, no están totalmente desarrolladas durante los primeros meses de la vida. Existe también un aumento de los receptores de la membrana de las células intestinales capaces de fijar a los microorganismos.

Un factor de riesgo suele ser la entrada precoz en guardería donde la posibilidad de infección se multiplica, al estar en contacto con otros niños infectados o portadores de microorganismos. Existen trabajos en los cuales se demuestra que un niño que acude a guardería sufre 6 veces más infecciones que los que permanecen en sus domicilios.

Los presentes resultados esperanzadores, demuestran el efecto que la lactoferrina bovina tiene en la prevención de las infecciones y creemos que puede ser un nuevo, eficaz y seguro potencial terapéutico para la prevención de las infecciones de repetición en los lactantes de riesgo.

De hecho debido a sus importantes funciones biológicas esta siendo añadida a los preparados para lactantes en algunos países (Japón). Se está también investigando la obtención de lactoferrina humana recombinante insertando el gen en el genoma de la levadura de cerveza, células renales de hámster y de vaca.