

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **69**

Número
Number **3**




Mayo-Junio
May-June **2002**

Artículo:




Inmunoprotección por leche humana

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Inmunoprotección por leche humana

(The immunologic protection by human milk)

Sandra Gavilanes Parra,* Ángel Manjarrez Hernández,* Alejandro Cravioto*

RESUMEN

La lactancia con leche humana ha mostrado ser un factor protector contra infecciones intestinales y respiratorias. La protección específica por leche humana se ha atribuido a la presencia de inmunoglobulina A secretora (IgA) además contiene numerosos factores de defensa inespecíficos que también protegen a los recién nacidos contra bacterias y sustancias extrañas. La leche humana se suma a los mecanismos de defensa contra enfermedades infecciosas y reduce el riesgo de alergias. La IgA es el compuesto inmunoquímico que predomina en la leche humana; forma parte de la primera línea de defensa de la mucosa intestinal contra gérmenes capaces de invadir el epitelio. La principal función de la sIgA es bloquear la adherencia de agentes patógenos a la mucosa intestinal. La especialidad de los anticuerpos IgA es en respuesta a los antígenos que penetran por vía respiratoria e intestinal de las madres ante la presencia de microorganismos del entorno que habita, por lo que la leche secretada provee a los niños protección específica contra agentes potencialmente patógenos presentes en el ambiente.

Palabras clave: Leche humana, inmunoglobulina A secretora, inmunoprotección.

Palabras clave: Leche humana, inmunoglobulina A secretora, lactancia al seno.

Una característica que distingue a las poblaciones de países en vías de desarrollo de los países industrializados es la alta mortalidad de niños observada en los países subdesarrollados. Aún ahora, la tasa de mortalidad en la mayor parte del mundo es diez veces más alta que la mortalidad infantil observada en los Estados Unidos y Europa del Norte.¹ Esto indudablemente refleja diferencias en sanidad, nutrición, vivienda y otros indicadores de posición socioeconómica. Gran parte de las diferencias en las tasas de morbilidad y mortalidad infantil son atribuidas a la alta tasa de enfermedades infecciosas, especialmente enfermedades gastrointestinales.

SUMMARY

Breast-feeding has been found to be an important protective factor against intestinal and respiratory infections in infants. The protection by human milk has long been attributed to the presence of secretory immunoglobulin A (sIgA). However, human milk contains a very large number of specific and non-specific immunologic and immunologic factors that provide passive and active protection to the newborn. Human milk increases the number of host defense mechanisms mainly against infective illness and reduces inflammation and the development of allergies. sIgA antibodies constitute the predominant immunoglobulin in human milk and are the first line of defense against pathogens that colonize and invade surfaces bathed by secretions. It has been shown that sIgA forms antibodies against a variety of bacteria and viruses in human milk. The main function of sIgA antibodies seems to be to block the adhesion of microbial pathogens onto the intestinal epithelial surface and bind. The specificities of sIgA antibodies in human milk are a reflection of the mother's enteric and respiratory antigens which provide the immunologically immature infant protection against the pathogens which are prevalent in this environment.

Key words: Human milk, secretory immunoglobulin A, breast-feeding.

Estudios extensivos epidemiológicos han demostrado que la leche materna humana protege a los infantes contra infecciones agudas gastrointestinales y respiratorias.^{1,2} La lactancia en el recién nacido reduce la morbilidad y mortalidad producida por enfermedades infecciosas,³ debido en gran parte a sus componentes inmunológicos que protegen al infante contra infecciones. Los efectos de estos componentes durante el desarrollo infantil son poco entendidos, en parte porque la composición de la leche humana está sujeta a cambios durante la lactancia. La leche humana puede aumentar los mecanismos de defensa del propio recién nacido contra agentes infecciosos mediante el suministro de factores inmunológicos, tanto específicos como no específicos, así como con sustancias protectoras no inmunológicas.⁴ Estos factores no sólo tienen la capacidad de proveer protección pasiva al recién nacido, sino

* Facultad de Medicina, Departamento de Salud Pública, UNAM.

también protección activa.⁵ Los factores inmunológicos son inmunoestimuladores o inmunosupresores. Los inmunoestimuladores aumentan los mecanismos de defensa del hospedero, principalmente contra enfermedades infecciosas, mientras que los inmunosupresores regulan y amortiguan la inflamación y el desarrollo de alergias. Además, se ha descubierto que la leche materna promueve el crecimiento y maduración intestinal y tiene efectos inmunomoduladores que van más allá de la infancia, en su vida futura.⁵

Sabemos que el sistema inmune del recién nacido no está completamente bien desarrollado, siendo ésta la principal causa de la alta mortalidad y morbilidad debido a que el recién nacido es muy susceptible a infecciones.⁶ En las etapas más tempranas de la vida los mecanismos de defensa innatos son probablemente más importantes que los mecanismos inmunológicos activos específicos al responder a un reto infeccioso, ya que el neonato sano no ha estado en contacto con ningún antígeno y no ha adquirido memoria inmunológica. Durante este periodo el calostro y leche materna pueden aumentar significativamente la resistencia a infecciones entéricas. Los principales mecanismos que aumentan la resistencia a las enfermedades son del tipo pasivo y activo. El mecanismo pasivo involucra suministrar directamente al paciente factores-antimicrobianos, por ejemplo inmunoglobulinas; en contraste, el mecanismo activo promueve el desarrollo de una función inmune específica, por ejemplo la estimulación a la producción de inmunoglobulinas específicas por el propio organismo. Generalmente el intestino induce una respuesta tolerante hacia alimentos y antígenos no invasivos. En los adultos, las defensas de las mucosas del hospedero están dadas principalmente por la inmunoglobulina A secretora (sIgA). El recién nacido produce sólo pequeñas cantidades de sIgA y alcanza los niveles del adulto, en saliva, sólo después de un año de edad.⁷ La leche materna humana tiene anticuerpos principalmente del tipo sIgA y en menor proporción anticuerpos IgG e IgM, todos ellos reaccionan contra un gran número de microorganismos.

La leche materna humana representa un "suplemento" inmunológico para este periodo temprano de vida del recién nacido que se caracteriza por su inmadurez inmunológica. Vía leche materna, un recién nacido alimentado únicamente por pecho materno recibe aproximadamente 0.2-0.3 g/kg de sIgA al día.⁷ La absorción y destrucción de la sIgA de la leche por la mucosa intestinal del recién nacido es extremadamente baja y sus efectos son esencialmente locales. Otra característica importante de la sIgA es su resistencia a la degradación. Además de anticuerpos, la leche humana contiene muchos componentes con actividad antibacteriana y antiviral que juegan un papel protector anti-infeccioso,⁸ algunos de estos componentes,

exclusivos de la leche materna humana, tienen sólo un nivel bajo de actividad inhibitoria.⁹

COMPONENTES INMUNOLÓGICOS DE LA LECHE HUMANA Y DEL CALOSTRO

La inmunoglobulina sIgA es el principal isotipo encontrado en la leche y otras secreciones incluyendo la saliva, representa más del 90% de las inmunoglobulinas de la leche, aunque ésta varía durante la lactancia.¹⁰ Su función regular se realiza principalmente mediante la región Fab del anticuerpo, puede reconocer y neutralizar algunos virus, bacterias, enzimas y toxinas, lo cual brinda inmunoprotección pasiva al recién nacido contra infecciones gastrointestinales y respiratorias.

Además de anticuerpos sIgA y otros factores solubles, el calostro humano (leche materna en los primeros días de lactancia) tienen una gran cantidad de leucocitos viables (1×10^9 cel/mL), sobre todo durante los primeros días de la lactancia. La población fagocítica es una de las principales líneas celulares en esta secreción incluyendo macrófagos. Los fagocitos representan el 80-100% de las células en el calostro, aunque las proporciones de fagocitos mononucleares (MN) y polimorfonucleares (PMN) pueden variar de una persona a otra.¹¹ Los fagocitos mononucleares son capaces de ingerir ávidamente bacterias y virus¹² y los fagocitos del calostro portan en su membrana celular receptores Fcγ y receptores para fragmentos C3.

Algunos estudios han mostrado que los fagocitos polimorfonucleares presentan baja actividad fagocítica y bactericida, comparada con polimorfonucleares periféricos, mientras otros estudios han demostrado un patrón funcional equivalente.¹³ Por ejemplo, Honorio-Franca demostró que fagocitos mononucleares son capaces de destruir bacterias de *Escherichia coli* enteropatógena cuando son opsonizadas con anticuerpos sIgA de calostro.¹¹ Estos resultados apoyan la idea de que los anticuerpos sIgA funcionan como potentes opsoninas, las cuales son capaces de estimular la actividad microbicida de los fagocitos mononucleares del calostro. Aunque aún se desconocen las actividades funcionales de los linfocitos del calostro en el intestino del recién nacido.

Por otro lado, se demostró que lípidos adaptados de compuestos en la leche materna humana (2-0-octil-sn-glicerol) inhibieron completamente el crecimiento de *Chlamydia trachomatis*.

Se observó mediante microscopía electrónica que estos lípidos destruyeron la membrana interna de la *Chlamydia*, lo cual ocasiona la salida del contenido citoplásmico de la célula.¹⁴ Recientemente, se reportaron que componentes distintos a los anticuerpos inhibieron *in vitro* al virus llamado citomegalovirus; éstos incluyen lactoferrina¹⁵ y hepari-

na, un componente de cadenas de polisacáridos de los glóbulos de grasa de la leche humana. La lactoferrina está presente en niveles más altos en calostro (6 g/mL) que en leche madura (1 mg/mL). Otro componente de la leche humana es la sialilactosa que ha demostrado inhibir la adherencia de la toxina del cólera y aparentemente el virus de la influenza.¹⁶ Estudios en animales han demostrado que un componente macromolecular de la leche humana inhibe la replicación de rotavirus en cultivos celulares y previene el desarrollo de gastroenteritis rotaviral. La actividad antiviral está asociada con un complejo de mucinas, a las cuales los rotavirus se unen específicamente. Estas mucinas se encuentran en las membranas de los glóbulos de grasa de la leche y forman un complejo con varias moléculas de bajo peso molecular, incluyendo dos glicoproteínas de 70 kDa, butyrophilin, y 46 kDa, lactadherina.¹⁷ La actividad específica antiviral se debe a la glicoproteína lactadherina que se une específicamente a los rotavirus e inhibe su infectividad. Se cree, que la actividad inhibitoria de esta glicoproteína se debe a su contenido de oligosacáridos (carbohidratos unidos a la proteína que contienen ácido siálico). La lactadherina previene la infección rotaviral mediante su adherencia al rotavirus, y de esta manera bloquea la unión del virus a los receptores de la célula hospedera. La lactadherina es un potente inhibidor de rotavirus y es representativo de una clase de glicoconjugados, de la leche humana, que no son anticuerpos pero tienen actividad inhibitoria contra patógenos específicos.^{18,19}

Los principales factores anti-infecciosos encontrados en la leche humana se mencionan en el *cuadro 1*.

SISTEMA DE IgA SECRETORA (sIgA)

Estructura de la inmunoglobulina sIgA

La sIgA existe como una molécula polimérica compuesta de dos o más monómeros de sIgA, el peso molecular

de cada monómero es de 300 kDa y está compuesto de una cadena J que las une (15.6 kDa) y un componente secretor (70 kDa). Cada monómero sIgA está formado de 4 polipéptidos, dos cadenas pesadas α y dos cadenas ligeras κ ó λ unidas covalentemente por enlaces bisulfuro. El componente secretor es una proteína altamente glicosilada producida por las células epiteliales de la mucosa. Dicho componente secretor es muy importante porque estabiliza la estructura polimérica de la sIgA.

En el humano hay dos subclases de IgA; IgA1 e IgA2. Las cadenas pesadas de IgA1 e IgA2 difieren solamente por 22 aminoácidos, tales diferencias estructurales le otorgan a la IgA2 resistencia a la acción de proteasas bacterianas que cortan específicamente a la IgA1 en la región de la bisagra. Estas proteasas que digieren a la IgA1 son producidas por varias bacterias patógenas de la mucosa y se piensa que interfieren con las propiedades protectoras de los anticuerpos sIgA.²⁰

Inducción de la respuesta de la sIgA

La leche materna humana contiene anticuerpos dirigidos contra numerosos microorganismos, los cuales han estado en contacto con la madre durante alguna etapa de su vida. Esto representa en cierta forma una memoria de su repertorio inmunológico. Los anticuerpos específicos son transmitidos a las glándulas mamarias, posteriormente a la leche y finalmente al tracto gastrointestinal del infante en el momento de la lactancia.²¹

La mayor parte de los microorganismos cuando entran en contacto con la superficie de las mucosas del tracto gastrointestinal materno, estimulan la migración de células B precursoras de sIgA sensibilizadas con el antígeno desde tejidos linfoides asociados al intestino (GALT) hasta las glándulas mamarias.²² El GALT, incluyendo numerosos nódulos linfoides solitarios y particularmente placas de Peyer, son una fuente rica de

Cuadro 1. Factores anti-infecciosos del calostro humano.

Componentes solubles:	Componentes celulares
Inmunoglobulinas:	(10^5 a 10^6 células/mm ³)
sIgA > sIgM > IgG > IgD > IgE	Fagocitos polimorfonucleares 45.1%
Lisozima	Fagocitos mononucleares 32.6%
Lactoferrina	Linfocitos 21.3%
Componentes del sistema de complemento	Plasmocitos 0.6%
Péptidos bioactivos	Células epiteliales 0.5%
Heparina	
Lactadherina	
Oligosacáridos	
Sialilactosa	
Factor bífido	

células B (precursoras de IgA), que tienen el potencial de poblar distintos tejidos linfoides. Estos folículos linfoides están cubiertos por un epitelio especializado llamado “células epiteliales asociadas a folículos” (FAE) o “células M” que toman y transportan antígenos desde el lumen intestinal al tejido linfoide que se encuentra debajo. Después de la presentación de antígenos por las células accesorias, las células B precursoras de IgA y células T salen del GALT por los conductos linfáticos eferentes y alcanzan la sangre periférica a través del ducto torácico. Las células circulantes B y T migran entonces a la lámina propia del intestino, pulmones, tracto genitourinario y a las glándulas secretoras, donde son retenidas selectivamente.²² En estos tejidos glandular y mucoso, las células B precursoras de sIgA clonalmente se expanden y maduran en células plasmáticas productoras de sIgA bajo la influencia de células T.²³ La sIgA dimérica secretada al espacio intersticial por la célula plasmática se une al receptor de membrana (componente secretor) en la superficie de las células epiteliales, este complejo se introduce en la célula epitelial por endocitosis y es transportado en vesículas a la superficie luminal. Aquí el dominio extracelular del componente secretor, que lleva la molécula de sIgA sufre proteólisis y deja los dominios transmembranosos y citoplásmico unidos a la célula epitelial, liberando la sIgA a la luz intestinal.²⁰

Esta vía de distribución celular desde tejidos inductivos tales como GALT hasta tejidos distantes mucosales y glandulares ha sido llamado como el sistema inmune común de mucosas. En apoyo a la existencia de este sistema inmune común de mucosas es la detección de una IgA específica natural en secreciones de glándulas que no han sido estimuladas directamente por antígenos.²³ Además, trabajos experimentales con animales y voluntarios humanos han demostrado que la administración oral de antígenos bacterianos induce anticuerpos sIgA específicos en saliva, leche y otras secreciones.²⁴⁻²⁶

El concepto de un sistema inmune común de mucosas en el hombre fue probado examinando la presencia de anticuerpos sIgA en saliva y leche humana en tres grupos de individuos. Mujeres que viven en una región de Asia (Sri-Lanka) y mujeres que radican en Gran Bretaña pero su infancia y adolescencia la vivieron en Asia, presentaron actividad específica de sIgA contra factores de colonización de ETEC. El grupo control, mujeres caucásicas que siempre han vivido en Gran Bretaña, no presentó ninguna actividad de anticuerpos sIgA contra ETEC.

Esta observación apoya fuertemente la idea de que existe en el hombre un sistema inmune común de mucosas. La presencia continua de anticuerpos específicos de sIgA en emigrantes asiáticos contra antígenos encontra-

dos previamente indica que puede haber una memoria inmunológica en el sistema inmune secretor humano.²⁷

En conclusión, el sistema inmunológico de la madre produce anticuerpos sIgA, que se encuentran en la leche humana, contra una gran variedad de antígenos bacterianos o virales incluyendo *Escherichia coli*,²⁸ *Vibrio cholerae*,²⁹ *Shigella* y *Salmonella*,³⁰ rotavirus,³¹ y virus sincitial respiratorio.³² También se han encontrado anticuerpos sIgA contra toxinas bacterianas como de *Clostridium difficile*,³³ y *Giardia lamblia*.³⁴

Función de la IgA secretora y otros componentes de la leche

La sIgA es considerada como la primera línea de defensa contra patógenos que colonizan e invaden las superficies que se encuentran cubiertas por secreciones. Es ampliamente conocido que la sIgA juega un papel importante en la protección contra infecciones causadas por enteropatógenos y virus tanto en humanos como en modelos animales.^{35,36} La resistencia intrínseca de la sIgA a la proteólisis, la cual es reforzada por la presencia del componente secretor y los oligosacáridos que porta preservan las funciones biológicas de la molécula en las secreciones. La polivalencia de la sIgA (formación de dímeros y tetrámeros) aumenta su potencial para aglutinar a las bacterias y neutralizar toxinas, enzimas y virus. La disminución de la habilidad de sIgA para activar el complemento y opsonizar bacterias por fagocitosis puede limitar las reacciones de inflamación local y el daño al tejido mucoso.³⁷ En conclusión, la especificidad de los anticuerpos sIgA de la leche de los humanos es un reflejo de los antígenos respiratorios y entéricos de la madre los cuales proveen protección al recién nacido contra patógenos que son prevalentes en su ambiente.

La capacidad inhibitoria específica de la leche materna contra microorganismos que infectan infantes es debido a la presencia de muchos factores entre los cuales los oligosacáridos y la sIgA parecen ser los dos factores más importantes que brindan protección durante las primeras semanas de lactancia. La inmunoglobulina sIgA porta oligosacáridos ligados tanto a N (unidos al grupo NH₂ del aminoácido asparagina) como a O (unidos al grupo OH de los aminoácidos serina treonina o hidroxilisina) conteniendo un total de 8.7% de carbohidratos, la mayoría de los cuales (63%) se encuentran unidos a la cadena pesada.³⁸ Estos oligosacáridos le confieren protección a la molécula sIgA contra degradación por enzimas. Por otro lado, Schroten y col, demostró que los oligosacáridos sialil-galactósidos que porta la región Fc inhibieron la adherencia de un tipo de *E. coli* con fimbrias tipo S. Esto es que los anticuerpos sIgA son capaces de inhibir la adhesión de bacterias que poseen

fimbrias tipo S independientemente de la región Fab (la que reconoce específicamente al antígeno) del anticuerpo.³⁹ Los efectos mediados por la región Fab, que resultaron de la inmunización materna, demostraron tener un papel menos importante en esta inhibición observada.

Numerosos autores han reportado que la leche materna contiene flucotooligosacáridos, los cuales representan un factor que favorece el desarrollo de las bifidobacterias, que son una parte importante de la microflora intestinal, puesto que previenen el desarrollo de microorganismos patógenos disminuyendo de esta forma el riesgo de enfermedades gastrointestinales.⁴⁰ La presencia de las bifidobacterias en el intestino promueve la formación de sistemas amortiguadores debido a la producción de ciertos metabolitos como el ácido acético y el ácido láctico, que garantizan que los niveles de pH en el intestino permanezcan bajos, inhibiendo el desarrollo de muchos microorganismos, entre ellos algunos patógenos.⁴¹

El efecto protector de fracciones de leche sin-anticuerpos contra infecciones gastrointestinales, respiratorias y del tracto urinario ha sido atribuido a los oligosacáridos presentes en la leche humana, esto se observó en infantes menores de un año.⁴² Cravioto y col, en 1992 demostraron que fracciones de oligosacáridos de leche materna humana inhibieron la adherencia de *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) a las células epiteliales, de las cuales los pentasacáridos y fucosacáridos fueron las fracciones que presentaron la más alta inhibición.⁴³ Se conoce también que oligosacáridos de la leche participan en la protección contra infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.⁴⁴

Con respecto a la sobrevivencia de la sIgA en el tracto gastrointestinal, los cálculos de los estudios mostraron que al menos 30% de la sIgA ingerida a partir de la leche materna sobrevivió el transporte a través del intestino delgado.⁴⁵

Los anticuerpos sIgA no tienen una actividad opsonica muy efectiva⁴⁶ pero pueden promover la fagocitosis mediada por neutrófilos. La sIgA no estimula actividad bactericida dependiente de complemento pero juega un papel importante en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.⁴⁷ Existen evidencias de que durante el inicio del desarrollo gastrointestinal, la absorción de sIgA induce protección inmune sistémica.⁴⁸ El grado de protección conferida por los anticuerpos sIgA de la leche humana depende de la cantidad de anticuerpos específicos presentes, y también está relacionado con la calidad de los anticuerpos. La avidéz de los anticuerpos por sus antígenos se ha medido como otra forma de estimar la eficacia de los anticuerpos.

Inhibición de la adherencia bacteriana por la sIgA.

La inhibición de la adherencia bacteriana es considerada

uno de los mecanismos de defensa más importantes contra la invasión bacteriana a la mucosa. Se ha demostrado *in vitro*, que la sIgA limita la adherencia de bacterias a células epiteliales aisladas de mucosas bucales, intestinales, urinarias, genitales, nasales y bronquiales.⁴⁹⁻⁵¹

La sIgA interfiere con la adherencia bacteriana a las superficies del hospedero mediante prevención no específica y específica (interacciones estereoquímicas). La unión de sIgA a adhesinas bacterianas puede reducir la carga negativa de la superficie y la hidrofobicidad de la bacteria, limitando de esta manera el potencial de las interacciones iónicas e hidrofóbicas entre la bacteria y los receptores del hospedero.⁵² La reducción de la hidrofobicidad de la bacteria es probablemente debida a la abundante glicosilación de los componentes Fc y del componente de secreción, el cual confiere propiedades hidrofílicas a la molécula de sIgA. Anticuerpos sIgA contra fimbrias de gonococci y miembros de la familia *Enterobacteriaceae* reducen la adherencia de estas bacterias a las células epiteliales.⁵³ La sIgA además puede alterar la adherencia mediante la aglutinación de bacterias, facilitando de esta manera su eliminación por las secreciones.⁵⁴ La agregación de *E. coli* producida por sIgA *in vitro*, previene su paso a través de las secreciones del tejido intestinal. Por otro lado, se ha demostrado que la sIgA reconoce específicamente carbohidratos de manosa de la lectina fimbrial tipo 1 de *E. coli*.⁵⁵

Inactivación de enzimas y otras toxinas por sIgA.

La sIgA puede neutralizar toxinas, bloqueando su unión al receptor celular, y de esta manera proteger contra enfermedades gastrointestinales.⁵⁶ La sIgA también puede inhibir una variedad de enzimas, mediante el bloqueo de su unión al sustrato o desestabilizando el complejo enzima-sustrato.⁵⁷

OTROS ANTICUERPOS

Los anticuerpos IgG, IgM, IgE e IgD se encuentran en cantidades muy pequeñas en la leche humana. Los anticuerpos IgG poseen mayor actividad opsonica contra bacterias y virus en la leche humana. Además la IgG puede activar complemento y participar en citotoxicidad dependiente de anticuerpos.⁵⁸ Con respecto a la función de la IgM, forma anticuerpos contra bacterias y virus en la leche humana. Estos anticuerpos aunque se encuentran en pequenísimas cantidades pueden ser importantes en la protección inicial de neonatos expuestos a infecciones maternas. Los anticuerpos IgE en la leche humana combinados con antígenos en el lumen intestinal y la liberación de mediadores químicos de las células cebadas mucosales causan un incremento de la permeabilidad vasd de T* 0.2n

ro hacia adentro del lumen para la subsecuente inactivación de antígenos mucosales.⁵ Se ha demostrado que también se pueden formar anticuerpos IgD contra bacterias en leche humana.⁵⁹

Componentes celulares del calostro

El calostro humano además de anticuerpos protectores, posee numerosos factores bioquímicos y células inmunocompetentes que interactúan entre sí con la mucosa del tracto gastrointestinal y respiratorio alto del recién nacido, lo cual estimula el desenvolvimiento y maduración del propio sistema inmune de mucosas del neonato.

El número total de células blancas en calostro varía de 10^5 a 10^7 por mL y disminuye de cinco a diez veces después del octavo día posparto. La concentración celular, alta durante las fases tempranas de la lactancia, gradualmente declina durante los próximos 2-3 meses de producción de leche a una media de células blancas totales en el rango de 10^4 a 2×10^5 por mL.⁶⁰

Enfermedades gastrointestinales

La diarrea representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad de niños menores de seis meses en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo.⁶¹ *Escherichia coli* coloniza el intestino humano desde las primeras horas de vida, pasando a formar parte de su flora normal, aunque algunos serotipos ya conocidos son los responsables de diarrea en niños.⁶² Como se mencionó anteriormente, la leche materna posee numerosos factores involucrados en la protección de los infantes contra las enfermedades infecciosas. La IgA secretora es muy importante en esta protección debido a que es resistente a la degradación enzimática y de esta manera puede ser funcional en el tracto gastrointestinal.⁶³ Los anticuerpos sIgA procedentes de leche materna pueden bloquear la adherencia bacteriana a las células epiteliales humanas así como la adherencia y penetración viral.⁸

Se conoce hasta el momento que existen anticuerpos sIgA contra una variedad de microorganismos involucrados en enfermedades gastrointestinales. Por ejemplo, *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC), uno de los principales microorganismos productores de diarrea en niños menores de 6 meses, se adhiere en forma de microcolonias a células mantenidas en cultivo, pero en presencia de calostro y leche humana se observó una alta inhibición de la adherencia de EPEC a células HEP-2, la cual fue debida a los anticuerpos sIgA presentes en la leche humana.^{43,64} El calostro humano también presenta una actividad inhibitoria de *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC) a células HEP-2.⁶⁵ Es importante notar la persistencia de anticuerpos sIgA anti-EPEC en las heces de los

infantes, lo cual nos sugiere que el intestino del neonato mantiene su reactividad antigénica contra el microorganismo y de este modo la capacidad inhibitoria a la adherencia bacteriana.⁶⁴ Al respecto nosotros identificamos anticuerpos sIgA específicos contra factores de virulencia de EPEC, estos anticuerpos (sIgA) fueron obtenidos a partir de leche materna de mujeres mexicanas.⁶⁶ En el estudio observamos que la leche de mujeres con malos hábitos de higiene tuvieron mucha mayor cantidad de anticuerpos sIgA contra EPEC que las mujeres con buenos hábitos higiénicos. La estimulación a la producción de dichos anticuerpos, por el sistema inmunológico de las mujeres, indica que estas mujeres han estado en contacto prolongado con dichos microorganismos. Por otro lado, sabemos que muchos de los factores de virulencia bacterianos son proteínas que hacen posible el establecimiento de las infecciones, contribuyen a la virulencia del microorganismo y a su sobrevivencia en el ambiente hostil dentro del cuerpo del hospedero, por ejemplo una de las proteínas determinantes en la patogénesis de EPEC son las siguientes; intimina (que se encuentra en la membrana bacteriana), EspC (que es secretada al medio) y Tir (el receptor de intimina translocado a la membrana de la célula hospedera). Dichas proteínas fueron reconocidas intensamente por anticuerpos sIgA de leche materna.⁶⁶ Probablemente las concentraciones altas de estos anticuerpos bloquean el establecimiento de la infección de EPEC en el hospedero. Actualmente, utilizamos estos anticuerpos como herramientas, para identificar nuevos factores de virulencia de EPEC. La identificación de nuevos factores de virulencia bacterianos contribuyen enormemente al entendimiento de los mecanismos de patogenidad bacteriana y al subsecuente tratamiento de la enfermedad.

Algunos estudios se han enfocado sobre la protección de la leche humana contra microorganismos invasivos productores de diarrea. En la leche humana se han encontrado anticuerpos contra antígenos de virulencia asociados a plásmidos de *Shigella*, lo cual sugiere un posible mecanismo de protección a infantes contra infecciones por *Shigella*. Al respecto también se ha reportado una fuerte correlación entre la presencia de anticuerpos sIgA en la leche contra proteínas de *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC) llamadas Ipas (invasive plasmid antigens) y la inhibición de la invasión de EIEC a células HEP-2. Debido a que las proteínas de la leche humana persisten después de haber pasado a través del tracto gastrointestinal del niño alimentado con leche materna, los anticuerpos sIgA dirigidos contra los antígenos de invasividad de EIEC pueden proteger al infante contra infecciones por este microorganismo.^{67,68} En el *cuadro 1* se presentan varios microorganismos patógenos que indujeron la producción de anticuerpos.

Factores de la leche materna tales como lactoferrina (proteínas que unen hierro), pueden inhibir el crecimiento de coliformes en el intestino de infantes.⁶⁹ El factor bífido de la leche humana impide la multiplicación de *E. coli*.⁷⁰

Recientemente, se han utilizado anticuerpos de calostro de bovino en estudios clínicos de protección contra infecciones por *Cryptosporidium parvum*, rotavirus, *Shigella flexneri*, *Clostridium difficile* y *Vibrio cholerae*. Pacientes con HIV tratados con calostro bovino hiperinmune específico para *Cryptosporidium* por infusión duodenal directa fueron capaces de resolver la diarrea producida por este parásito.⁷¹ Un concentrado de inmunoglobulinas de calostro bovino contra cuatro serotipos de rotavirus se utilizó como agente terapéutico para reducir el tiempo de excreción del microorganismo en una gastroenteritis aguda por rotavirus en infantes.⁷² Anticuerpos específicos contra el factor de colonización de antígenos (CFA) de *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) son suficientes para la protección y profilaxis de la diarrea producida por ETEC.⁷³ En el cuadro 1 se presentan varios microorganismos patógenos que indujeron la producción de anticuerpos sIgA de calostro humano.

Efectos de la duración de la lactancia

El número de leucocitos y el grado de estimulación mitógena de los linfocitos declina marcadamente durante los primeros dos o tres meses de lactancia a esencialmente niveles indetectables. Las concentraciones de lactoferrina y sIgA también declinan durante los primeros tres meses de lactancia, posteriormente se mantiene constante de tres a 12 meses.¹⁰ Con pocas excepciones, los niveles de lisozima en leche humana permanecen relativamente estables a través de la lactancia.⁷⁴ Cravioto y col mostraron que sIgA purificada de leche materna inhibe la adherencia de una cepa de *Escherichia coli* enteropatógena a células mantenidas en cultivo. El tren de inhibición producido por la sIgA disminuyó progresivamente conforme continuó el tiempo de alimentación con pecho en los primeros seis meses de lactancia, aun cuando la concentración de sIgA se mantuvo constante. Similarmente, algunos oligosacáridos (azúcares) de la leche materna también inhibieron la adherencia de *E. coli* enteropatógena a células en cultivo, los niveles más altos de inhibición se observaron con oligosacáridos provenientes de los primeros meses de lactancia.⁴³

Inmunización pasiva

La inmunoprofilaxis ha sido sugerida como un tipo de tratamiento contra infecciones gastrointestinales, sobre todo cuando no se dispone de una vacuna efectiva contra cier-

tos microorganismos y sus toxinas, en algunos de estos casos aún no es claro si una inmunización activa es apropiada para un individuo o población. La inmunización pasiva ha demostrado experimentalmente proteger contra ciertos microorganismos como *Clostridium difficile*.

Lyerly y col, en 1991 demostraron que ratones hámster tratados profilácticamente con IgG de bovino específica para la toxina A de *Clostridium difficile* fueron protegidos contra la enfermedad. De esta manera, la inmunización pasiva puede ser benéfica como tratamiento.⁷⁵

Anticuerpos principalmente de calostro de bovino han sido usados en estudios clínicos de protección contra rotavirus, *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri* y *Cryptosporidium parvum*.⁷⁶ Tales productos han demostrado ser extremadamente seguros y bien tolerados. La administración oral de inmunoglobulina con actividad específica contra células de *E. coli* enterotoxigénica también ha sido probada y demostró proteger contra la infección de *E. coli* enterotoxigénica.^{73,77} La inmunización pasiva de anticuerpos de bovino ofrece la ventaja que muchos animales y humanos toleran el material dado oralmente.

REFERENCIAS

1. Jason JM, Nieburg P, Marks JS. Mortality and infectious disease associated with infant feeding practices in developing countries. *Pediatrics* 1984; 74: 702-27.
2. Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr* 1999; (Suppl): 88: 42-46.
3. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984; 74 (Suppl): 615-638.
4. Xanthou M, Bines J, Walker WA. Human milk and intestinal host defences in newborns: An update. *Adv Pediatr* 1995; 42: 171-208.
5. Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biol Neonate* 1998; 74: 121-133.
6. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA. The physiologic immunodeficiency of immaturity; In: Stiehm ER (ed): *Immunologic disorders of infants and children*. Philadelphia, Saunders, 1996: 253-295.
7. Carlson B, Hanson LA. Immunologic effects of breast-feeding on the infant. In: Ogra P, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienstock J, eds. *Handbook of Mucosal Immunology*. London: Academic Press, 1994: 653-666.
8. Mazanec MB, Nedrub JG, Kaetzel CS, Lamm ME. A Three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today* 1993; 14: 430-435.
9. May JT. Antimicrobial properties and microbial contaminants of breast milk: An update. *Aust Paediatr J* 1984; 20: 265-269.
10. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982; 100: 563-567.
11. Honorio-Franca AC, Carvalho MPSM, Isaac L, Trabulsi LR, Carneiro-Sampaio MMS. Colostral mononuclear phagocytes are able to kill enteropathogenic *Escherichia coli* opsonized with colostral IgA. *Scand J Immunol* 1997; 46: 59-66.
12. Ho PC, Lawton JWM. Human colostral cells: phagocytosis and killing of *E. coli* and *C. albicans*. *J Pediatr* 1978; 93: 910-915.

13. Khan AJ, Rosenfeld W, Vadapalli M. Chemotaxis and random migration of human milk cells. *J Pediatr* 1980; 96: 879-882.
14. Lampe MF, Ballweber LM, Isaacs CE, Patton DL, Stamm WE. Killing of *Chlamydia trachomatis* by novel antimicrobial lipids adapted from compounds in human breast milk. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(5): 1239-1244.
15. Numazaki K. Human cytomegalovirus infection of breast milk. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 18(2): 91-98.
16. Portelli J, Gordon A, May JT. Effect of compounds with antibacterial activities in human milk on respiratory syncytial virus and cytomegalovirus *in vitro*. *J Med Microbiol* 1998; 47(11): 1015-8.
17. Yolken RE, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest* 1992; 90(5): 1984-1991.
18. Newburg DS. Oligosaccharides and glycoconjugates in human milk: their role in host defense. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996; 1(3): 271-283.
19. Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, Matson DO, Morrow AL, Shults J, Guerrero ML, Chaturvedi P, Newburg SO, Scallan CD, Taylor MR, Ceriani RL, Pickering LK. Role of human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* 1998; 351(9110): 1160-1164.
20. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62(1): 71-109.
21. Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G, Jahnsen FL. Cellular and molecular mechanisms for induction of mucosal immunity. *Dev Biol Stand* 1998; 92: 93-108.
22. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 1987; 7(4): 265-276.
23. Aldred MJ, Wade WG, Llewelyn DR, Walker DM. Class-specific antibodies to *Streptococcus mutans* in human serum, saliva and breast milk. *J Immunol Methods* 1986; 87(1): 103-108.
24. Czerkinsky C, Prince SJ, Michalek SM, Jackson S, Russell MW, Moldoveanu Z, McGhee JR, Mestecky J. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84(8): 2449-2453.
25. Czerkinsky C, Svennerholm AM, Quiding M, Jonsson R, Holmgren J. Antibody-producing cells in peripheral blood and salivary glands after oral cholera vaccination of humans. *Infect Immun* 1991; 59(3): 996-1001.
26. Goldblum RM, Ahlstedt S, Carlsson B, Hanson LA, Jodal U, Lidin-Janson G, Sohl-Akerlund A. Antibody-forming cells in human colostrum after oral immunization. *Nature* 1975; 257(5529): 797-798.
27. Nathavitharana KA, Catty D, McNeish AS. IgA antibodies in human milk: epidemiological markers of previous infections? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71(3): F192-7.
28. Wold AE, Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant-implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 77-93.
29. Glass RI, Svennerholm AM, Stoll BJ, Khan MR, Hossain KM, Huq MI, Holmgren J. Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. *N Engl J Med* 1983; 308(23): 1389-92.
30. Cruz JR, Carlsson BV, Hofvander Y, Holme DT, Hanson LA. Studies of human milk. II. Concentration of antibodies against *Salmonella* and *Shigella* in milk of women from different populations and the daily intake by their breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74(3): 338-41.
31. Bell LM, Clark HF, Offit PA, Slight PH, Arbeter AM, Plotkin SA. Rotavirus serotype-specific neutralizing activity in human milk. *Am J Dis Child* 1988; 142(3): 275-8.
32. Tsutsumi H, Honjo T, Nagai K, Chiba Y, Chiba S, Tsugawa S. Immunoglobulin A antibody response to respiratory syncytial virus structural proteins in colostrums and milk. *J Clin Microbiol* 1989; 27(9): 1949-51.
33. Kim K, Pickering LK, DuPont HL, Sullivan N, Wilkins T. *In vitro* and *in vivo* neutralizing activity of human colostrum and milk against purified toxins A and B of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 1984; 150(1): 57-62.
34. Walterspiel JN, Morrow AL, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, Pickering LK. Secretory anti-*Giardia lamblia* antibodies in human milk: protective effect against diarrhea. *Pediatrics* 1994; 93(1): 28-31.
35. Michetti P, Mahan MJ, Schlauch JM, Mekalanos JJ, Neutra MR. Monoclonal secretory immunoglobulin A protects mice against oral challenge with the invasive pathogen *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun* 1992; 60(5): 1786-92.
36. Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, King BK, Li J, Fukatsu K, Kudsk KA. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. *J Immunol* 2001; 66(2): 819-25.
37. Kilian M, Mestecky J, Russell MW. Defense mechanisms involving Fc-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial immunoglobulin A proteases. *Microbiol Rev* 1988; 52(2): 296-303.
38. Pierce-Cretel A, Pamblanco M, Strecker G, Montreuil J, Spik G. Heterogeneity of the glycans O-glycosidically linked to the hinge region of secretory immunoglobulins from human milk. *Eur J Biochem* 1981; 114(1): 169-78.
39. Schroten H, Stapper C, Plogmann R, Kohler H, Hacker J, Hahnisch FG. Fab-independent antiadhesion effects of secretory immunoglobulin A on S-fimbriated *Escherichia coli* are mediated by sialyloligosaccharides. *Infect Immun* 1998; 66(8): 3971-3.
40. Petschow BW, Talbott RD. Response of bifidobacterium species to growth promoters in human and cow milk. *Pediatr Res* 1999; 29(2): 208-213.
41. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999; 46: 353-382.
42. Nakhla T, Fu D, Zopf D, Brodsky NL, Hurt H. Neutral oligosaccharide content of preterm human milk. *Br J Nutr* 1999; 82(5): 361-367.
43. Cravioto A, Tello A, Villafan H, Ruiz J, del Vedovo S, Neeser JR. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *Infect Dis* 1991; 163: 1247-1255.
44. Anderson B, Porras O, Hanson LA, Lagergard T, Svanborg-Edén C. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. *J Infect Dis* 1986; 153: 232-237.
45. Prentice A, MacCarthy A, Stirling DM, Vasquez-Velasquez L, Ceesay SM. Breast-milk IgA and lactoferrin survival in the gastrointestinal tract-a study in rural Gambian children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(4): 505-512.
46. Avery VM, Gordon DL. Antibacterial properties of breast milk: requirements for surface phagocytosis and chemiluminescence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(12): 1034-1039.
47. Tagliabue A, Nencioni L, Villa L, Keren DF, Lowell GH, Boraschi D. Antibody-dependent cell-mediated antibacterial activity of intestinal lymphocytes with secretory IgA. *Nature* 1983; 306(5939): 184-186.
48. Hutchens TW, Magnuson JS, Yip TT. Secretory IgA, IgG, and IgM immunoglobulins isolated simultaneously from colostrum

- wehy by selective thiophilic adsorption. *J Immunol Methods* 1990; 128(1): 89-99.
49. Majumdar AS, Dutta P, Dutta D, Ghose AC. Antibacterial and antitoxin responses in the serum and milk of cholera patients. *Infect Immun* 1981; 32(1): 1-8.
 50. Wold AE, Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant-implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 77-93.
 51. Fernandes RM, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MM, Trabulsi LR. Inhibition of enteroaggregative *Escherichia coli* adhesion to HEp-2 cells by secretory immunoglobulin A from human colostrum. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(7): 672-678.
 52. Magnusson KE, Stjernstrom I. Mucosal barrier mechanisms. Interplay between secretory IgA (SIgA), IgG and mucins on the surface properties and association of salmonellae with intestine and granulocytes. *Immunology* 1982; 45(2): 239-248.
 53. Tramont EC. Inhibition of adherence of *Neisseria gonorrhoeae* by human genital secretions. *J Clin Invest* 1977; 59(1): 117-124.
 54. Bratthall D, Gibbons RJ. Changing agglutination activities of salivary immunoglobulin A preparations against oral streptococci. *Infect Immun* 1975; 11(3): 603-606.
 55. Wold AE, Mestecky J, Tomana M, Kobata A, Ohbayashi H, Endo T, Eden CS. Secretory immunoglobulin A carries oligosaccharide receptors for *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. *Infect Immun* 1990; 58(9): 3073-3077.
 56. Apter FM, Lencer WI, Finkelstein RA, Mekalanos JJ, Neutra MR. Monoclonal immunoglobulin A antibodies directed against cholera toxin prevent the toxin-induced chloride secretory response and block toxin binding to intestinal epithelial cells *in vitro*. *Infect Immun* 1993; 61(12): 5271-5278.
 57. Blanchard TG, Czinn SJ, Maurer R, Thomas WD, Soman G, Nedrud JG. Urease-specific monoclonal antibodies prevent *Helicobacter felis* infection in mice. *Infect Immun* 1995; 63(4): 1394-1399.
 58. Eddie DS, Schulkind ML, Robbins JB. The isolation and biologic activities of purified secretory IgA and IgG anti-*Salmonella typhimurium* "O" antibodies from rabbit intestinal fluid and colostrum. *J Immunol* 1971; 106(1): 181-190.
 59. Litwin SD, Zehr BD, Insel RA. Selective concentration of IgD class-specific antibodies in human milk. *Clin Exp Immunol* 1990; 80(2): 263-267.
 60. Carlsson B, Hanson L. Immunologic effects of breast-feeding on the infant; in Ogra PL, Lamm ME, Mestecky J (eds): *Handbook of Mucosal Immunology*. San Diego, Academic Press, 1994: 653-660.
 61. Delneri MT, Carbonare SB, Silva ML, Palmeira P, Carneiro-Sampaio MM. Inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* adhesion to HEp-2 cells by colostrum and milk from mothers delivering low-birth-weight neonates. *Eur J Pediatr* 1997; 156(6): 493-498.
 62. Law D. Adhesion and its role in the virulence of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7(2): 152-173.
 63. Haneberg B. Human milk immunoglobulins and agglutinins to rabbit erythrocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1974; 47(5): 716-729.
 64. Carbonare SB, Silva ML, Palmeira P, Carneiro-Sampaio MM. Human colostrum IgA antibodies reacting to enteropathogenic *Escherichia coli* antigens and their persistence in the faeces of a breastfed infant. *J Diarrhoeal Dis Res* 1997; 15(2): 53-58.
 65. Carbonare SB, Silva ML, Trabulsi LR, Carneiro-Sampaio MM. Inhibition of HEp-2 cell invasion by enteroinvasive *Escherichia coli* by human colostrum IgA. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108(2): 113-118.
 66. Manjarrez-Hernandez HA, Gavilanes-Parra S, Chavez-Berrocal E, Navarro-Ocana A, Cravioto A. Antigen detection in enteropathogenic *Escherichia coli* using secretory immunoglobulin A antibodies isolated from human breast milk. *Infect Immun* 2000; 68(9): 5030-5036.
 67. Cleary TG, West MS, Ruiz-Palacios G, Winsor DK, Calva JJ, Guerrero ML, Van R. Human milk secretory immunoglobulin A to *Shigella virulence* plasmid-coded antigens. *J Pediatr* 1991; 118(1): 34-38.
 68. Cleary TG, Winsor DK, Reich D, Ruiz-Palacios G, Calva JJ. Human milk immunoglobulin A antibodies to *Shigella virulence* determinants. *Infect Immun* 1989; 57(6): 1675-1679.
 69. Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science* 1977; 197(4300): 263-265.
 70. Barnes LA. Infant feeding: formula, solids. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32(2): 355-362.
 71. Ungar BL, Ward DJ, Fayer R, Quinn CA. Cessation of Cryptosporidium-associated diarrhea in an acquired immunodeficiency syndrome patient after treatment with hyperimmune bovine colostrum. *Gastroenterology* 1990; 98(2): 486-489.
 72. Hilpert H, Brussow H, Mietens C, Sidoti J, Lerner L, Werchau H. Use of bovine milk concentrate containing antibody to rotavirus to treat rotavirus gastroenteritis in infants. *J Infect Dis* 1987; 156(1): 158-166.
 73. Freedman DJ, Tacket CO, Delehanty A, Maneval DR, Nataro J, Crabb JH. Milk immunoglobulin with specific activity against purified colonization factor antigens can protect against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1998; 177(3): 662-667.
 74. Reddy V, Bhaskaram C, Raghuramulu N, Jagadeesan V. Antimicrobial factors in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66(2): 229-232.
 75. Lysterly DM, Bostwick EF, Binion SB, Wilkins TD. Passive immunization of hamsters against disease caused by *Clostridium difficile* by use of bovine immunoglobulin G concentrate. *Infect Immun* 1991; 59(6): 2215-2218.
 76. Boesman-Finkelstein M, Walton NE, Finkelstein RA. Bovine lactogenic immunity against cholera toxin-related enterotoxins and *Vibrio cholerae* outer membranes. *Infect Immun* 1989; 57(4): 1227-1234.
 77. Palmeira P, Carbonare S, Silva M, Trabulsi L, Carneiro-Sampaio M. Related articles inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adherence to HEp-2 cells by bovine colostrum and milk. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001; 29(6): 229-237.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Cravioto Quintana
Dirección de la
Facultad de Medicina, UNAM.
Ciudad Universitaria
México D.F. C P 04510