

Factor de transferencia bovino en el choque séptico neonatal

Isaías Rodríguez Balderrama,* Patricia Y. Pérez Martínez,* Guillermo A. Jiménez González,* Marco A. Castañeda Vega,* Verónica Rodríguez Ramírez,* Rogelio Rodríguez Bonito,* Cristina Rodríguez de Tamez**

RESUMEN

Objetivo. Utilizar el factor de transferencia en el tratamiento de neonatos con choque séptico.

Material y métodos. Se estudiaron 10 neonatos con peso menor de 1,500 g con diagnóstico de choque séptico, sin respuesta al manejo ordinario, hemocultivo positivo, manejo previo con inmunoglobulina intravenosa y factor de crecimiento de granulocitos. Se usó el factor de transferencia obtenido de timo de bovino; se aplicó unidad diaria por diez días.

Resultados. La mayoría de los neonatos pesaron menos de 1250 g (7 de 10), todos con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina, Apgar bajo e hipotróficos (6 de 10). Con el factor de transferencia tuvieron aumento de leucocitos (8 de 10) y de plaquetas (6 de 10) todos sobrevivieron al primer choque séptico.

Conclusión. El uso del factor de transferencia parece ser una buena alternativa en el tratamiento del choque séptico, siempre y cuando se hayan manejado las alternativas de inmunoterapia como la inmunoglobulina intravenosa y los factores estimulantes de colonias.

Palabras clave: Choque séptico, factor de transferencia, inmunoglobulina.

SUMMARY

Objective. Use of intravenous immunoglobulin together with the factor to stimulate colonies of granulocytes and the transfer factor to rescue newborn with septic shock. **Material and methods.** Ten newborn with diagnosis of septic shock and with no response after general management; a positive hemocultive and management before the use of intravenous immunoglobulin and the factor to stimulate colonies of granulocytes, received a lyophilized transfer factor extracted from bovine thymus it was used daily at a dosage of one half of a unit for ten days.

Results. Most of the newborn weighed less than 1250 g (7/10), and they were diagnosed with hyaline membrane disease, a low Apgar and they were hypotrophic (6/10). We observed an increase in leukocytes (8/10) and platelets (8/19). 100% of the newborns treated survived septic shock.

Conclusion. The use of the transfer factor in rescuing infants from septic shock whenever immunotherapy alternatives have been used such as intravenous immunoglobulin and the factor for stimulating granulocyte colonies.

Key words: Septic shock, transfer factor, immunoglobulin.

El choque séptico es la causa más frecuente de muerte en las unidades de terapia intensiva neonatal, con una letalidad mayor del 60%; esto significa que mueren dos de cada tres neonatos que desarrollan choque séptico.¹⁻³ Las infecciones intrahospitalarias son las que predominan como causa de choque y los gérmenes gramnegativos son involucrados con mayor frecuencia como: *E. Coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Enterobacter* y *Pseudomona aeruginosa*, aunque recientemente gérmenes como *staphylococcus epidermidis* y la candida tienden a predominar.⁴⁻⁸ La mayor susceptibilidad del neonato a las infecciones graves está condicionada por su menor capacidad de respuesta inflamatoria aguda y la falta de anticuerpos protectores, así como también muchos componentes del sistema inmunológico no están completamente desarrollados. El tratamiento con antibióticos es el punto más importante en el manejo de las sepsis y del choque séptico; el uso de la inmunoterapia actualmente es una alternativa de manejo, como la inmunoglobulina intravenosa y el factor de estimulantes de formación de colonias.⁹⁻¹² El factor de transferencia es otra alternativa, siendo pro-

* Servicio de Neonatología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Departamento de Inmunología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Cuadro 1. Características de los recién nacidos en estudio.

Caso	Peso (g)	Edad gestación (sem)	Trofismo	Apgar*	DVE con FT	Días estancia
1	1250	34	PAEG	1-7	2	65
2	530	26	PAEG	3-5	39	127
3	1070	31	PBEG	7-8	8	61
4	780	32	PBEG	6-8	6	95
5	1160	34	PBEG	6-8	22	110
6	1510	35	PAEG	8-9	19	42
7	990	32	PBEG	7-8	24	79
8	940	33	PBEG	2-5	10	161
9	1480	34	PBEG	8-9	24	66
10	1540	34	PAEG	5-9	12	56

DVE con FT: días de vida extrauterina cuando se usó el factor de transferencia. *Apgar al primero y quinto minuto, respectivamente. PAEG: peso adecuado para la edad de gestación. PBEG: peso bajo para la edad de gestación.

teínas o moléculas que transfieren la habilidad para expresar la inmunidad mediada por células del donador inmune a un receptor no inmune, aumentando así la respuesta mediada por células.¹⁴⁻¹⁸ El objetivo del siguiente trabajo fue el uso del factor de transferencia en el tratamiento de recién nacidos con choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en 10 neonatos con menos de 1,500 g de peso atendidos por choque séptico en la unidad de cuidados intensivos neonatales, entre el primero de abril y el 31 de septiembre de 1999 fue sometido a aprobación al comité de ética y de la institución.

Los criterios de inclusión fueron: haber nacido en la Institución; estar en choque séptico considerado como sepsis grave, con hipotensión que no responde a carga de líquidos;³ haber tenido manejo previo sin respuesta favorable con: a) inmunoglobulina intravenosa, factor estimulante de crecimiento de granulocitos, uso de aminas como dopamina, dobutamina y/o amrinona secundaria a hipotensión que no responde a carga de líquidos y/o disfunción miocárdica y hemocultivo positivo y uso de antibióticos específicos. Haber recibido un esquema completo del factor de transferencia (media unidad diaria por 10 días consecutivos); y tener el consentimiento por escrito de los padres.

Considerando que en México fallecen 2 de cada 3 neonatos con choque séptico^{2,3} se plantearon las siguientes hipótesis. La hipótesis alterna fue: el uso de factor de transferencia en recién nacidos con choque séptico permite la sobrevida en más de 50% de los niños tratados.

El factor de transferencia que se empleó es un extracto dializable y liofilizado de leucocitos del timo de bovino con 10⁵ cel/mL, proceso modificado al hecho por

Lawrence y col,²⁰ realizado por la Facultad de Biología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, cada vial tiene una unidad que se diluye en 5 mL de agua estéril y se pasan 2.5 mL diarios en infusión por 10 minutos.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se observa que la mayoría de los recién nacidos fueron prematuros menores de 1,250 g (7 de 10), con Apgar bajo (6 de 10), y en todos diagnóstico de ingreso de enfermedad de membrana hialina; 6 de 10 fueron hipotróficos (peso bajo a la edad gestacional); tenían un promedio de 16.6 días de vida extrauterina cuando se usó el factor de transferencia y tuvieron un promedio de tres días estancia de 86.2 días.

Todos los casos se manejaron con inmunoglobulina intravenosa, factor estimulante del crecimiento para granulocitos, además de aminas; se observó en 8 de 10 un aumento en la cuenta de leucocitos y de plaquetas (6 de 10) (Cuadro 2).

En el cuadro 3 se presentan los datos clínicos observados, como: hiperbilirrubinemia, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular. Los agentes infecciosos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* y candida. En relación con las defunciones, sólo hubo dos fallecimientos.

En los neonatos que sobrevivieron al manejo con factor de transferencia durante su primer choque séptico y sólo 80% de los que tuvieron más de un episodio de choque séptico.

Evolución de los niños que fallecieron

Defunción del paciente 2. De 530 g al nacimiento; cabe aclarar que falleció durante su tercer choque séptico habiendo respondido bien a los dos primeros, durante su estancia de cuatro meses.

Cuadro 2. Variaciones de los leucocitos y plaquetas durante el tratamiento de los 10 niños con el factor de transferencia

Caso	Leucocitos (mm ³)			Plaquetas (mm ³)		
	Antes	Durante	Diferencia	Antes	Durante	Diferencia
1	8,740	24,400	(+) 15,660	347,000	208,000	(-) 139,000
2	15,700	11,800	(-) 3,900	403,000	186,000	(-) 217,800
3	28,900	10,800	(-) 18,100	127,000	325,000	(+) 198,000
4	6,210	13,200	(+) 6990	44,000	532,000	(+) 488,000
5	2,840	37,800	(+) 34,960	145,000	147,000	(+) 2,000
6	4,860	29,000	(+) 24,140	104,000	194,000	(+) 90,000
7	4,090	14,900	(+) 10,810	89,500	73,000	(-) 16,500
8	5,730	20,500	(+) 14,770	85,800	245,000	(+) 159,200
9	2,330	6,280	(+) 3,950	307,000	106,000	(-) 201,000
10	8,170	28,200	(+) 20,030	73,700	134,000	(+) 60,300

Los valores de los leucocitos y plaquetas *durante* fue cuando ya los pacientes tenían cinco dosis del factor de transferencia. (+), (-): es la diferencia al comparar los dos valores.

Cuadro 3. Agentes identificados en los hemocultivos de los 10 neonatos, y su relación con la defunción ocurrida en dos de ellos.

Caso	Morbilidad intrahospitalaria	Agente causal	Defunción
1	Hiperbilirrubinemia, PCA txM, HP HIV grado III, hidrocefalia	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
2	PCA txQX, ECN, IRA, neumonía DBP, raquitismo,	<i>E. Coli</i>	Sí
3	PCAtxM, ECN con perforación, HIV grado II, Sd de intestino corto. <i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	
4	PCAtxM, HNO, HIV grado II	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	No
5	Hiperbilirrubinemia, neumonía, DBP ECN	<i>Pseudomona</i>	No
6	ECN, neumonía	<i>Candida</i>	No
7	Hiperbilirrubinemia, neumonía, HP flegmasia cerulea dolens, DBP, ECN	<i>Candida</i> y <i>S. aureus</i>	No
8	PCA TxM, ECN con perfóración	<i>Candida</i>	No
9	Hiperbilirrubinemia, neumonía, DBP alteraciones metabólicas diversas	<i>Candida</i>	No
10	PCA txM, neumotórax, miocardiopatía, DBP	<i>S. aureus</i>	No

DBP: Displasia broncopulmonar ECN: enterocolitis necrosante. EMH: enfermedad de membrana hialina. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. HIV: hemorragia intraventricular-periventricular. HP: Hemorragia pulmonar. HNO: hiperkalemia no oligúrica. IRA: insuficiencia renal aguda. PCA tx M: persistencia del conducto arterioso con tratamiento médico. PCA tx QX: persistencia del conducto arterioso con tratamiento quirúrgico. PVC: presión venosa central.

Defunción del paciente 3. A éste se le aplicó el factor de transferencia durante su primer choque séptico, respondiendo favorablemente; cursó con perforación intestinal secundario a enterocolitis necrosante, se operó dejándose una ileostomía y colostomía, se recuperó y estuvo alimentándose con fórmulas especiales desarrollando síndrome de intestino corto con pérdidas de electrolitos y nutrientes por malabsorción. Se decidió reanastomosar los estomas 40 días después de la cirugía. Al séptimo día posterior a la cirugía se produce dehiscencia de la anastomosis,

se reopera al quinto día; a esta cirugía desarrolla choque séptico el cual ya no responde favorablemente.

DISCUSIÓN

El choque séptico neonatal es un síndrome clínico que se presenta en los primeros 30 días de vida extrauterina. En la actualidad en los países desarrollados la mortalidad por sepsis es de 15% y la tasa de morbilidad es de 8-12 por 1,000 nacidos vivos; en México la tasa es de 15 a 30

por 1,000 nacidos vivos, y de los niños en choque séptico la letalidad es mayor a 60%.^{1-4,19}

En la actualidad el síndrome séptico neonatal se divide en cuatro estadios, siendo el primero el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica el cual se establece con dos o más de los siguientes puntos: temperatura ($> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$), frecuencia cardíaca por minuto (> 160), frecuencia respiratoria por minuto (> 60) y cuenta leucocitaria por mm^3 ($> 20,000$ ó < 5000). El *segundo estadio* es la sepsis propiamente diagnosticada la cual es lo anterior más hemocultivo positivo. El *tercer estadio* es la sepsis grave encontrando sepsis más disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión. El *cuarto estadio* es el de choque séptico siendo la sepsis grave con hipotensión que no responde a la carga de líquidos.^{34,19}

El síndrome de choque séptico es la causa más común de muerte en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es importante notar que la mortalidad por sepsis, sin choque, es de 10-20% mientras que la letalidad con choque es mayor de 60%.¹⁻³ Los agentes causales se relacionan directamente con las septicemias y varían de hospital a hospital de una zona geográfica a otra. Generalmente es una infección intrahospitalaria, como se observó en este estudio, aunque en casos de sepsis temprana (sepsis en primeros cuatro días de vida) los agentes causales se relacionan con infecciones intrauterinas.^{1,4} Las bacterias gramnegativas son la primera causa de las infecciones asociadas a choque séptico. Además la flora intrahospitalaria patógena reúne características de virulencia y resistencia a los antimicrobianos que hacen aún más difícil su manejo y favorecen la evolución de una infección nosocomial a complicaciones como choque séptico.^{1,5} Entre los principales agentes que causan infecciones hospitalarias y choque séptico se encuentran las enterobacterias gramnegativas como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter*, además de *Pseudomonas aeruginosa*. Actualmente los gérmenes grampositivos tienden a predominar como causa de sepsis neonatal como el *Staphylococcus epidermidis* y por *Candida* relacionados con el tiempo de hospitalización y medidas invasivas corporales, como lo demuestra nuestro reporte en el cuadro 3.^{6-8,19}

El choque séptico se presenta en dos fases: una temprana o hiperdinámica y otra hipodinámica. El evento inicial consiste en vasodilatación capilar de las áreas inflamadas, de la piel y del área esplácnica; las vénulas y arteriolas se dilatan por efecto de mediadores endógenos inducidos por la endotoxina, se produce vasoconstricción del esfínter precapilar, lo cual resulta en un corto circuito funcional donde la sangre pasa directamente de la arteriola a la vénula. Este efecto hace que la sangre no llegue efectivamente a las células reduciendo el aporte

de oxígeno necesario para la producción aerobia de energía en el ámbito de mitocondrias. La vasodilatación periférica produce un descenso de la resistencia periférica con lo cual disminuye la poscarga y aumenta el gasto cardíaco. La hipoxia tisular a su vez induce mayor liberación de catecolaminas que incrementan el gasto cardíaco. Esta fase hiperdinámica del choque séptico se caracteriza entonces por vasodilatación periférica, ausencia de hipotensión, resistencias periféricas disminuidas, gasto cardíaco aumentado y disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno.²⁻⁴ Los pacientes presentan fiebre, taquicardia, taquipnea, presión venosa central normal, tensión arterial normal o discretamente alta y los signos de septicemia se mezclan en esta etapa con los de choque sin hipovolemia. En esta etapa es común que se encuentren leucocitos y alcalosis respiratoria con PaCO_2 baja debido a un intento de eliminar CO_2 para compensar la acidosis láctica que empieza a desarrollarse, conforme el choque avanza se produce y agrava gradualmente la acidosis metabólica. El hecho de encontrar cultivos negativos no descarta el diagnóstico de choque séptico y deben buscarse intencionalmente los focos primarios de infección siendo los más comunes a nivel gastrointestinal, pulmonar y meningoencefalitis.^{1,2,4,19}

La fase hipodinámica representa una mala evolución de la primera fase. La hipoxia que se ha iniciado durante la fase hiperdinámica del choque séptico genera un metabolismo anaerobio con disminución del pH pues al no haber una utilización adecuada de la glucosa para obtener ATP por la vía normal del ciclo de Krebs las mitocondrias producen piruvato a través de glucólisis anaerobia, el cual es transformado a ácido láctico.^{2,4,19}

La hipoxia tisular en etapas tempranas del choque se limita a órganos no vitales, sin embargo cuando el choque se prolonga afecta también al corazón y encéfalo. El retorno venoso disminuye y baja el gasto cardíaco y presión arterial lo cual induce liberación de adrenalina que produce vasoconstricción de las arteriolas. La fase hipodinámica se caracteriza por gasto cardíaco bajo, hipotensión, resistencias periféricas aumentadas y diferencia arteriovenosa de oxígeno amplia, la PVC disminuida, taquicardia, pulso filiforme, piel marmórea y fría, cianosis, respiración superficial y rápida y oliguria. Se presenta acidosis metabólica e incremento de los niveles de lactato en sangre, la leucopenia y trombocitopenia son comunes; si el choque persiste se consumen factores de la coagulación produciendo coagulación intravascular diseminada.^{4,19}

La mayor susceptibilidad del neonato a las infecciones graves está condicionada por su menor capacidad de respuesta inflamatoria aguda y la falta de anticuerpos protectores, muchos componentes del sistema inmunoló-

gico no están completamente desarrollados, aunque el número de linfocitos está aumentado en el neonato tienen menos movilidad y adherencia; los granulocitos y macrófagos de los prematuros tienen deficiencia en quimiotaxis, menor adherencia de neutrófilos al endotelio, menor capacidad fagocítica y bactericida, y menor producción de metabolitos tóxicos de oxígeno para la destrucción de bacterias y hongos. La producción y secreción de factores de complemento están disminuidos en un 40-70%.^{1-4,19}

Existen tres grandes grupos de citocinas que desempeñan un importante papel en la respuesta a la infección: *Pro-inflamatoria* como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, 2, 6, 8 y 12. *Inhibitorias* como interleucinas 4, 10, 13 y *factores de crecimiento* como los estimulantes de colonias de granulocitos, de macrófagos y de ambos así como interleucinas 3, 6, 5, y 7.^{3,9,19}

El tratamiento con antibióticos es el punto más importante en el manejo de la sepsis neonatal, sin embargo la morbilidad no ha disminuido significativamente y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos es alarmante.^{4,10,19}

El tratamiento con inmunoterapia actualmente es una alternativa real para el manejo de sepsis neonatal, está representado por el uso de inmunoglobulina IgG y los factores estimulantes de colonias. La *inmunoglobulina intravenosa* (IgIV) opsonifican los agentes infecciosos que facilitan la fagocitosis y destrucción de los mismos y la activación de macrófagos y células inmunocompetentes mejorando la capacidad de la respuesta inflamatoria aguda. Su principal indicación son los recién nacidos prematuros y de bajo peso con riesgo de infección en los de término, mejoran su capacidad de respuesta a la infección y se acorta su estancia hospitalaria. La dosis varía de 500-1,000 mg/kg pero sin pasar de 2,000 g/kg/día, hay esquemas de tres días seguidos y de cada semana.^{4,11,19}

Los *factores estimulantes de colonias* tanto de granulocitos (G-CSF), como de macrófagos (GM-CSF) se recomiendan a 5 microgramos/kg/día de 5-10 días. Se utilizan cuando existe neutropenia grave, su principal indicación son prematuros ya que sus reservas de granulocitos en médula ósea son menores y su capacidad de respuesta ante una gran demanda de fagocitos es reducida, esto se debe a que las células en los depósitos de reserva son de cuatro a seis veces menores que en los adultos y se encuentran las células en fase G-O sólo el 25% mientras que en el adulto es de 75%.^{4,12,19}

Otras sustancias en estado de experimentación son *los antagonistas naturales del lipopolisacárido bacteriano*, proteína producida por los granulocitos que bloquea a la endotoxina bacteriana y las *inmuniadhesinas*, moléculas híbridas producto de ingeniería bioquímica

formadas por una molécula de inmunoglobulina y un ligando o un receptor específico que bloquean o neutralizan la interacción de citocinas pro-inflamatorias con sus receptores celulares, modulando así la intensidad de la respuesta inflamatoria durante la infección.^{3,13,19}

Otra de las alternativas son el uso del *factor de transferencia*, el cual son proteínas o moléculas que transfieren la habilidad para expresar la inmunidad mediada por células de donador inmunes a recipientes no inmunes, aumentando la respuesta mediada por células¹⁴ y la concentración del antígeno soluble HLA-1.¹⁵ Entre los mecanismos reportados están la educación del sistema inmune para producir ciertas citoquinas (INT-gama) en respuesta a la estimulación antigénica.¹⁴ Los receptores de un factor transferencia (FT) específico respondieron al antígeno para el cual el FT fue específico secretando interferón gamma.¹⁶ El FT potencia el efecto de los factores estimulantes de colonias sobre el crecimiento de las células formadoras de granulocitos y macrófagos.¹⁷

La transferencia de información inmunológicamente específica requiere interacción con una célula que haya sido genéticamente programada para ser reactiva al antígeno pero que al tiempo de la interacción no haya sido instruida. El contacto con el FT permite que un recipiente virgen en un primer encuentro con el antígeno tener una respuesta inmunológica secundaria; se necesitan FC para todas y cada una de los determinantes antigénicos. Los FT de animales o humanos son capaces de transferir la especificidad antigénica a través de la barrera de las especies, FT obtenido de células de animales de alta respuesta son capaces de transferir hipersensibilidad a animales de baja respuesta. El factor de transferencia es probable que interactúe en las cadenas variables de las cadenas alfa y beta de los receptores de las células T para cambiar su afinidad y avidez por antígenos de una forma que de otra manera sólo ocurriría después de un encuentro previo con el antígeno.¹⁸

Así pues, el uso de factor de transferencia es una alternativa terapéutica en la sepsis neonatal, principalmente en neonatos que cursan con choque séptico; siempre y cuando se hayan usado las alternativas de inmunoterapia previa como el uso de inmunoglobulina intravenosa y los factores estimulantes de colonias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remington JS, Klein JO. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 4a ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1995; 835-890.
2. Mancilla-Ramírez J. Choque séptico en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 766-76.
3. Mancilla-Ramírez J, Arredondo-García JL. Avances y promesas en la inmunoterapia de sepsis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 109-120.

4. González-Saldaña N, Saltigerial SP, Macías PM. *Infectología Neonatal*. 1a. ed. México, D. F: Editorial Trillas SA de CV 1997; 29-45.
5. Mancilla-Ramírez J. Ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. I. Mediadores inflamatorios en la ruptura prematura de membranas. *Gac Med Mex* 1998; 134: 423-426.
6. Mancilla-Ramírez J, Sánchez-Saucedo LU. Septicemia neonatal: diferencias entre recién nacidos a término y de pretérmino. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 230-233.
7. Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez-Tamez A, Torres-Bernal JT y col. Utilización de los catéteres percutáneos en neonatología: colocación de 105 catéteres. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 162-166.
8. Pérez-Delgadillo MA, Cashat-Cruz M, Ávila-Figueroa C. Infecciones relacionadas a catéteres intravasculares. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 341-347.
9. Lynn WA, Vohen J. Adjunt therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 143-158.
10. Yancey MK, Duff P, Kubilis P et al. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 188-194.
11. Weisman L, Cruess D, Fischer G. Standard versus hyperimmune intravenous immunoglobulin preventing or treating neonatal bacterial infections. *Clin Perinatol* 1993; 20: 211-224.
12. Nankervis C, Seguin J. Granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia in neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 218-219.
13. Ashkenazi A, Chamow S. Immuno-adhesins as research tools and therapeutic agents. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 195-200.
14. Alvarez-Thull, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine in recipients of transfer factors. *Bioterapy* 1996; 9(1-3): 55-59.
15. Pizza G, De Vinci C, Fornarola V et al. *In vitro* studies during long-term oral administration of specific transfer factor. *Bioterapy* 1996; 9: 175-85.
16. Kirkpatrick CH. Activities and characteristics of transfer factors. *Bioterapy* 1996; 9: 13-16.
17. Barnett K, Vacek A, Cech K, Pekarek J. The effect of DLE fractions on GM-progenitors of haematopoietic stem cells *in vitro*. *Bioterapy* 1996; 9: 171-174.
18. Dwyer JM. Transfer factor in the age of molecular biology: a review. *Bioterapy* 1996; 9: 7-11.
19. Perez EM, Weisman LE. Nuevos esquemas para la prevención y el tratamiento de la septicemia bacteriana neonatal. *Clin Perinatol* 1997; 1: 223-240.
20. Laurence HS, Borkowsky W. Transfer factor current status and future prospects. *Bioterapy* 1996; 9: 1-5.

Correspondencia:

Dr. Isafías Rodríguez Balderrama,
Servicio de Neonatología del Hospital
Universitario
«Dr José Eleuterio González» de la Facultad
de Medicina de la Universidad Autónoma
de Nuevo León
Madero y Gonzalitos CP 64460,
Monterrey, Nuevo León