
EL FACTOR DE TRANSFERENCIA COMO AGENTE TERAPÉUTICO

R. Cabezas-Quiroga, O. Velasco-Castrejón, B. Correa Mesa, R. Chávez-Sánchez, S. Estrada-Parra, A. Monges, R. Ondarza, C. Pérez de la Mora, y E. Serrano.

Departamento de inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México y CIMEQ, La Habana, Cuba.

El factor de transferencia es un extracto dializable de leucocitos descubierto por Lawrence en 1954. En la actualidad por su modo de acción y tamaño molecular es posible distinguir dos actividades de Factor de transferencia. Una llamada no específica que incrementa las actividades del sistema inmunológico como un adjuvante y otra llamada específica que como su nombre lo indica solo aumenta la respuesta contra un antígeno determinado. Esta última se encontró por Lawrence y col en 1983 (15), que se une al antígeno y recientemente ha sido caracterizada como un conjunto de polipéptidos con un peso molecular de alrededor de 5 kDa. Esta fracción es la responsable por ejemplo de transferir la inmunidad de un sujeto sano tuberculino positivo a un enfermo con tuberculosis y tener un efecto terapéutico muy importante (24).

El factor de transferencia, aunque descubierto en 1954, se empezó a utilizar importantemente, con fines terapéuticos hasta fines de los sesentas y principios de los setentas (2, 24, 27) y aún en la actualidad a pesar de sus beneficios evidentes en los pacientes muchos no lo consideran como tal y hasta dudaban de su existencia, entre otras cosas porque no se había podido demostrar su identidad química claramente y no se tenían modelos animales reproducibles. Sin embargo gracias al esfuerzo de varios investigadores (4, 8, 9, 10) pero en especial a Kirkpatrick (Rozzo y Kirkpatrick, 1992) ahora se tiene una metodología que permite utilizar el antígeno para un primer paso concentrar el Factor de transferencia específico y después purificarlo por HPLC. En este trabajo también se ha desarrollado un modelo animal para seguir la purificación del Factor de transferencia específico por el hinchamiento del cojinete plantar del ratón. Este hallazgo además permitirá iniciar los trabajos de biología molecular de Factor de transferencia (24).

El factor de transferencia tiene muchas ventajas sobre otros "modificadores de la respuesta inmune" o "inmunomoduladores". Entre otras su relativa facilidad para prepararlo, por ser dializable el no poder llevar ni

microorganismos ni antígenos de histocompatibilidad y sobre todo el prácticamente no tener efectos secundarios (Stites y col, Fundenberg y Fundenberg, 1989). La obtención de factor de transferencia se hace a partir de leucocitos de sangre periférica, que generalmente son un desecho de los bancos de sangre, estos son rotos por congelación y descongelación, enseguida se colocan en una bolsa de diálisis (que excluye moléculas mayores de 10-12 kDa). Y el material que sale de la bolsa es el factor de transferencia. Este puede conservarse a menos 20 grados centígrados por varios años o si se liofiliza puede guardarse, sin que pierda su actividad. Por todo lo anterior el factor de transferencia se puede considerar como el inmunomodulador del tercer mundo.

Aunque la acción precisa del factor de transferencia no se conoce exactamente se piensa que puede "desbloquear" o desreprimir a los linfocitos T responsables de la inmunidad celular, pero como veremos adelante también tiene un claro efecto modulador en enfermos alérgicos y pacientes con enfermedades autoinmunes (4, 11). Cuando un paciente sea candidato a ser tratado con factor de transferencia es muy conveniente o indispensable, si es una enfermedad en la que no se ha empleado previamente el factor de transferencia, el evaluar además de clínicamente el enfermo hacerlo inmunológicamente. Para lo anterior existen una serie de pruebas de laboratorio que en conjunto se les llama "perfil inmunológico" y que van desde una simple biometría hemática hasta pruebas muy complejas como la capacidad de los linfocitos de matar células neoplásicas.

Perfil inmunológico

La información de una biometría hemática puede ser muy valiosa si se sabe manejar. Por ejemplo un paciente que cursa con infecciones más frecuentes que lo común y que tenga 2500 leucocitos (por milímetro cúbico) es obvio que parte de estas se deban a esta cifra tan baja de

leucocitos. Otro paciente que tenga una cuenta de 5000 pero en la fórmula diferencial tenga solo un 20% de linfocitos tendrá únicamente 1000 linfocitos activos por milímetro cúbico, lo cual es una cifra muy baja que puede propiciar infecciones.

El perfil inmunológico abarca pruebas que evalúan la inmunidad celular, la humoral, la fagocitosis y el complemento. No es el propósito de éste trabajo el detallarlas, pero vale la pena comentar algunas de las más útiles, relativamente baratas y menos difíciles de realizar. En la evaluación de la inmunidad celular la determinación de los linfocitos T es muy importante y se puede llevar a cabo por la formación de rosetas con eritrocitos de carnero. La prueba es más sensible para determinar alteraciones, en los pacientes, que en la que utiliza anticuerpos monoclonales anti-CD3. Las rosetas con eritrocitos forrados con complemento (rosetas EAC) si se hace una buena separación linfocitaria dan una idea aproximada de los linfocitos B, aunque hay que recordar que también otras células sanguíneas, como los monocitos tienen receptores para C3b del complemento. Para la evaluación de subpoblaciones de linfocitos T es necesario contar con anticuerpos fluorescentes o con otro sistema que detecte las células CD4 (cooperadoras) y CD8 (citotóxicas) (1,15, 30). Son también de gran utilidad las intradermorreacciones, en las que a las 24 – 72 horas se mide el grado de induración y deben usarse de 3 a 4 antígenos de los más ubicuos en el área. En la ciudad de México se usan el P.P.D (proteína purificada y dializada de *M. tuberculosis*), la candidina, la varidasa (enzima de *S. pyogenes*) y la tricofitina. El que un individuo sea negativo para los 4 antígenos indica fuertemente una posible alteración en la respuesta inmune por linfocitos T.

Para determinar las inmunoglobulinas hay métodos muy rápidos pero en general son caros, IgG, IgM e IgA se pueden medir fácilmente por inmunodifusión radial y en general es muy poco frecuente que se requieran los datos de las inmunoglobulinas con gran urgencia. Además un análisis por inmunoelectroforesis con un antisuero que contenga anticuerpos contra las tres inmunoglobulinas más abundantes y un testigo (suero humano normal) de una idea rápida de cómo se encuentran estas. Se pueden determinar también por inmunodifusión radial los componentes 3 y 4 del complemento, pero no su actividad, ésta se determina por hemólisis al 50%. Para evaluar la fagocitosis es muy útil contar con la prueba de nitroazul de tetrazolio que mide los mecanismos de muerte mediados por los metabolitos del oxígeno; con un método que determine óxido nítrico y tener montada la curva de muerte

bacteriana con los leucocitos de sangre periférica. Desde luego de ser posible y necesario se pueden montar las pruebas para determinación de citocinas y así poder evaluar interleucina 2 y su receptor; interleucinas 1, 4, 6 y 10, factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gamma (INF γ). Con estas últimas determinaciones es posible evaluar entre otros aspectos la participación de las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (TH $_1$ y TH $_2$) de los cuales depende, por su fino balance, la correcta función del sistema inmunológico. Así TH $_1$ produce INF γ que regula TH $_2$ y a su vez TH $_2$ elabora interleucina 10 que modula TH $_1$ (19).

El factor de transferencia en la tuberculosis en el la lepra.

En la actualidad se considera que tanto la lepra con la tuberculosis tienen formas polares y lo anterior depende fundamentalmente tanto de los antecedentes genéticos como de la respuesta inmunológica del huésped. En un polo, en el caso de la lepra, se encuentra la llamada lepra lepromatosa en donde el sujeto tiene abundantes bacilos y no manifiesta respuesta inmune celular protectora contra el germen (lepra lepromatosa), y los pacientes son lepromino negativos (a la prueba intradérmica de Mitsuda). En el otro polo de la lepra se encuentra la forma tuberculoides en la cual los pacientes tienen una muy escasa cantidad de bacilos y manifiestan una respuesta celular, dando positiva la prueba intradérmica de Mitsuda. Entre ambas formas polares están las variedades de la lepra dimorfa que comparten características de ambas (en inglés borderline) (5, 6, 26). En el caso de la tuberculosis a la forma con pocos bacilos y respuesta inmune celular (los pacientes PPD positivos) se le denomina tuberculosis reactiva, mientras que a la forma con abundantes bacilos y no respuesta inmune celular se le denomina tuberculosis no reactiva (los pacientes PPD negativos). Existen también dos formas intermedias cada una cercana a uno de los polos (6,12,22,25).

La forma no reactiva de la tuberculosis no se cura con los esquemas antifímicos combinados más modernos y en la forma intermedia del padecimiento cercana a este polo solo se logra un 30% de curación.

En nuestro grupo se ha llevado a cabo 3 estudios con los pacientes de las formas que no ceden a los antifímicos. En estos trabajos se estudiaron un total de 30 pacientes que recibieron factor de transferencia y 15 que recibió placebo siguió el curso natural de ésta forma de la enfermedad y la mayoría de los pacientes que recibieron factor de transferencia mejoraron notablemente. El resultado de estos trabajos nos permite recomendar

enfáticamente el uso del factor de transferencia, junto con el mejor esquema antifímico, para mejorar a la mayoría de los pacientes. Para el tratamiento se recomienda el uso de cuando menos 20 unidades de factor de transferencia.

Prácticamente todos los pacientes tienen, antes del tratamiento, sus linfocitos T muy bajos medidos por rosetas y son como ya se indicó en su mayoría PPD negativos. Después del tratamiento la mayoría de los pacientes tuvieron una mejoría clínica muy clara por primera vez en la historia de su enfermedad, sus rosetas se elevaron en casi todos importantemente y la mayoría se volvieron PPD positivos. En muchos inclusive hubo cambios favorables en la imagen radiológica pulmonar. En las otras formas menos graves de la tuberculosis el Factor de transferencia en combinación con un buen esquema antifímico deberá acortar importantemente el período de tratamiento. La acción del factor de transferencia en los pacientes con sida que contraigan tuberculosis esta por ser estudiada. (12).

En la lepra hemos tratado unos cuantos pacientes lepromatosos, tanto nodulares como de la variedad difusa. Por periodos de varios años con resultados halagadores (34).

El factor de transferencia en niños con infecciones frecuentes.

Aun con las medidas de salud más modernas las infecciones en los niños normales, especialmente aquellos que asisten a los centros de desarrollo infantiles, son frecuentes. Sin embargo estas son en general manejadas sin grandes problemas con el arsenal terapéutico moderno con el que cuenta un pediatra.

Sin embargo existe un número de niños que no solo se infecta con mucho más frecuencia sino que lo hace en forma más severa. Estas criaturas representan un problema para el pediatra porque apenas salen de una infección pronto desarrollan otra. La frecuencia y la mayor severidad de las infecciones hacen que el niño tenga problemas que no tienen los otros. Estos pequeños a pesar que no tienen una inmunodeficiencia grave como las agammagobulinemia tipo Bruton o aplasia tímica, al practicarles un perfil inmunológico presentan un porcentaje bajo de linfocitos T, medidos por rosetas (30).

En un estudio de 50 pacientes, con las características descritas anteriormente, se encontró que la administración de una unidad de factor de transferencia por vía subcutánea, seguida de 2 unidades por vía oral a

la semana siguiente y una unidad semanal por 4 semanas más, por vía oral, resultó en una mejoría muy importante de la mayoría de los pacientes. La primera unidad se administra por vía subcutánea porque en esta forma los niños al ser inyectados la primera vez se toman las otras unidades sin ningún problema. En prácticamente todos los niños además de la mejoría clínica hubo una elevación de sus linfocitos T hasta cifras normales.

El factor de transferencia en el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea anérgica diseminada.

La leishmaniasis al igual que muchas de las infecciones por gérmenes intracelulares presenta formas polares. Una de las formas polares es la localizada con una o muy pocas lesiones, (úlceras de los chicleros) esta variedad del padecimiento puede curar en forma espontánea o con los tratamientos habituales a base de antimonio. Los enfermos son leishmanino positivos a la intradermoreacción (reacción de Montenegro). La otra forma polar, la diseminada, es mucho más grave y no se cura ni con los antimoniales. Los pacientes son negativos a la leishmanina y tienen en general una muy mala evolución (5,6,26). De este tipo de pacientes tratamos 3 con factor de transferencia específico (obtenido de individuos leishmanino positivos). Los enfermos presentaban antes del tratamiento con FT sus linfocitos T medidos por rosetas, en un porcentaje menor que con los normales. A los 3 pacientes se les aplicaron 12 unidades de FT. Los pacientes mostraron una franca mejoría clínica y sus linfocitos T empezaron a llegar a las cifras normales. Sin embargo se terminó el factor específico y a aplicarles FT de población sana pero leishmanino negativo tuvieron una recaída. Esta fue una de las experiencias clínicas más importantes en la que se aprendió claramente que en las infecciones por gérmenes intracelulares debe usarse FT específico y la mejor terapia antimicrobiana disponible (33).

Tratamiento de la Coccidioidomycosis anérgica generalizada con Factor de transferencia específico.

La coccidioidomycosis es una enfermedad que se parece a la tuberculosis. Al igual que esta la mayoría de los individuos que la adquieren (norte de México y sur de los Estados Unidos) hacen una primoinfección que se resuelve dejando en el pulmón una calcificación como en la tuberculosis. Estos individuos son positivos a la intradermoreacción con coccidioidina. Sin embargo un cierto número de pacientes hace una infección generalizada inclusive con lesiones en la piel. Muchos de estos pacientes a pesar de la terapia convencional

antifúngica no curan y pueden llegar a morir del padecimiento. Estos enfermos son negativos a la coccidiolina (anérgicos) (4,5,6,13,26,27).

Con el Dr. O. Velasco y el grupo de Monterrey encabezado por los Drs. R. Tamez y C. Rodríguez hicimos un estudio de 35 pacientes con la forma anérgica. Los pacientes recibieron un promedio de 12 unidades de factor de transferencia específico (obtenido de sujetos sanos de la zona endémica positivos a la coccidiolina) y la mayoría, 32, tuvieron una franca mejoría tanto clínica como en sus parámetros inmunológicos elevando el porcentaje de linfocitos T y haciéndose positivos a la coccidiolina. (32).

Tratamiento con Factor de Transferencia de casos graves de varicela.

La varicela al igual que el herpes-zoster son producidos por el virus de la varicela-zoster. La varicela en general es una enfermedad benigna que ocurre en la niñez pero pueden existir casos graves tanto en niños como en adultos. Además en pacientes inmunocomprometidos como puede ser el caso de individuos con enfermedades hematológicas malignas la varicela es mortal casi en un 100% (6, 14, 18, 20, 28).

En pacientes de este tipo y en colaboración con el Dr. O. Velasco del INDRE y del Dr. Romeo González del Hospital General de México se atendieron pacientes en una sala en que llegó el padecimiento. Todos los pacientes que recibieron factor de transferencia (de una a tres unidades) sobrevivieron 8 y para los que no alcanzó el FT fallecieron 6. Desde entonces se han tratado un buen número de pacientes graves 15 de varicela con tres a cinco unidades de FT específico con muy buenos resultados. El factor de transferencia es específico puesto que proviene de población sana adulta que ya ha tenido varicela y que manifiesta inmunidad contra el virus por la prueba de LIF.

Uso de Factor de transferencia como profiláctico en el pre y post operatorio.

En todo paciente pendiente de una intervención quirúrgica se tiene un importante grado de estrés, el cual contribuye a disminuir los mecanismos de defensa, principalmente la inmunidad no específica y la inmunidad celular. Es bien conocido también el hecho de que aún con las mejores medidas de asepsia y antisepsia los casos e infecciones después del acto quirúrgico son frecuentes y desgraciadamente con cepas intrahospitalarias resistentes a múltiples antibióticos.

Por las razones anteriores y sabiendo que el factor de transferencia incrementa la respuesta inmunológica (4) se decidió aplicar una unidad de factor de transferencia a estos pacientes 3 días antes de la intervención quirúrgica y 3 días después de la operación. En este estudio se trataron en la forma descrita anteriormente 10 pacientes de cirugía mayor y ninguno presentó ninguna complicación séptica post operatoria. Los pacientes fueron seguidos hasta quince días después de la operación. Vale la pena mencionar que uno de los 10 pacientes presentó un cuadro séptico renal, pero considerado no como complicación del acto quirúrgico sino como una patología urinaria que arrastraba de años atrás volviéndose a activar durante el sondeo vesical.

Consideramos que esta experiencia nueva podría ser aplicada en gran escala como método preventivo de la sepsis quirúrgicas, evitando con esto los inconvenientes del uso de antibióticos tanto clínicos como económicos (3).

Tratamiento del asma extrínseca con factor de transferencia.

El asma es una enfermedad caracterizada por un estado de hiperreactividad en el árbol traqueobronquial. La enfermedad es crónica variando en su gravedad que va desde episodios leves hasta la obstrucción bronquial grave que pone en peligro la vida.

Las crisis pueden ser desencadenadas por los alérgenos, por factores no alérgicos como el ejercicio, el frío, infecciones y aún por factores psicológicos (30).

La prevalencia en países occidentales va del 5% al 10%. El cuadro clínico está dado principalmente por el estado de contracción de la musculatura bronquial, lo llevo a un sesgo en el manejo de los cuadros agudos con el uso de los agentes broncodilatadores. Sin embargo, poco caso se hizo de la respuesta tardía, la cual puede ser de mayor magnitud y duración que la respuesta temprana, y por lo tanto, adquiere la misma o mayor importancia clínica. La adecuada comprensión de la patogénesis inmunitaria, ha permitido un manejo integral de este tipo de pacientes. (31).

En efecto es hasta fechas recientes en que además de los esquemas desensibilizantes se ha introducido el manejo de inmunomoduladores como el interferón-alfa, cuya acción se ha explicado basándose en el efecto de regulación negativa que tiene sobre la producción de la IL-4; interleucina que participa en los mecanismos de "switch" que favorecen la producción de IgE (17).

Otro inmunomodulador que se ha empleado con éxito es el factor de transferencia. En un estudio realizado conjuntamente con el Centro de investigaciones Médico quirúrgicas (CIMEQ) en la Habana Cuba, se ha usado en pacientes con asma extrínseca en forma satisfactoria, ya que de un total de 250 pacientes los cuales tenían en promedio 7 crisis asmáticas por mes con los siguientes resultados: En un 60% de los pacientes el número de crisis se abatió a cero; en un 23% el promedio de crisis bajo a 2 por mes y el 17% restantes si bien el número de crisis siguió en 7, éstas fueron más leves y manejables. Lo anterior se ha correlacionado con parámetros de laboratorio existiendo una clara correspondencia, tal es el caso en la disminución de las concentraciones de IgE.

El esquema de tratamiento es sencillo y consiste en la administración inicial de una unidad de FT cada 24 horas hasta completar cinco, después se administra otra serie de 5 unidades de FT por semana (11).

Tratamiento de Herpes Zoster con Factor de Transferencia (3ª)

Se trata de un padecimiento considerado como una forma clínica de la actividad del virus Varicela – zoster. El primer contacto con este virus sucede en la infancia. Es un cuadro autolimitado que evoluciona hasta la curación aparente, permaneciendo sin embargo, partículas virales latentes en células del sistema nervioso, estableciéndose en muchos casos, una etapa de reproducción lenta del virus. De lo anterior se desprende que el herpes zoster se debe a una reactivación, existiendo además la posibilidad de que el cuadro pudiera deberse a una infección secundaria. (5,6,18,20).

El cuadro se caracteriza por la aparición de un dolor de tipo ardoroso. Después de 3 a 7 días de dolor intenso (adultos y ancianos), aparecen lesiones dérmicas las cuales tienden a resolverse, siendo más lenta la aparición del dolor.

Este padecimiento afecta a todas las razas. Predomina en adultos con una ligera incidencia mayor en varones. Es un padecimiento que se observa con más frecuencia a finales de otoño, invierno e inicios de primavera (6,20).

La complicación más común en adultos mayores de 40 años es la neuritis postherpética que en mayor o menor grado es refractaria al tratamiento con analgésicos, y no en pocas ocasiones a los procedimientos de bloqueo. Existen otras complicaciones graves como la queratoconjuntivitis herpética que pueden dar lugar a la pérdida del globo ocular.

Es importante señalar que en aquellos estados en que la respuesta inmune esté comprometida, en especial la celular aumenta de manera importante la posibilidad de desarrollar el cuadro, así como también la severidad de éste y la gravedad de las secuelas.

Hasta hace pocos años el tratamiento consistía en reposo, administración de complejo B, analgésicos y pastas secantes en las lesiones. Posteriormente se hicieron intentos con dehidroemetina, levamisol, y más recientemente con antivirales teniendo pobres resultados. Con la introducción del aciclovir a dosis altas de 800 mg cada 4 horas administrados al inicio del cuadro, se empezaron a observar mejores resultados (5). Otra estrategia terapéutica reciente ha sido el uso de inmunomoduladores con mejores resultados, tal es el caso de los interferones, sin embargo, estos son caros y producen una serie de efectos colaterales que hay que tener en cuenta. El otro inmunomodulador que se ha sido empleado con éxito y del cual hay reportada amplia información, es el Factor de transferencia. (4).

En la experiencia acumulada en nuestro grupo y que coincide con otros grupos de investigadores mexicanos y extranjeros es que la rápida detección del padecimiento permite una terapia temprana con FT, lo que se traducirá en una rápida evolución del cuadro con un mínimo de las secuelas antes mencionadas (21). Entre las observaciones cabe destacar que bajo estas condiciones el primer síntoma que se modifica es el dolor (primeras 24 hs), lo cual obviamente es para el paciente principal beneficio; en cuanto a los signos, las lesiones empiezan a involucionar después de las primeras 24 horas, siendo franca hacia las 48 horas.

Con la experiencia de más de 1000 pacientes, el esquema terapéutico consiste en la administración de una unidad de FT cada 24 horas. El promedio de dosis es de 4.

En cuanto a la administración, hemos preferido la vía subdérmica, por la seguridad de que el paciente aproveche íntegramente la unidad. En cuanto se administra en pacientes que no tengan cuadros diarreicos o trastornos de absorción intestinal. Cabe destacar la ausencia de efectos colaterales en nuestros pacientes (21, 29).

Por último, lo hemos empleado con resultados satisfactorios aunque menos espectaculares, en pacientes con importante compromiso de su respuesta inmune que han desarrollado herpes zoster. Tal ha sido el caso de pacientes con enfermedad neoplásica sujetos a quimioterapia y/o radioterapia. (4,7,16).

REFERENCIAS

1. Barret, James. ;1990; Inmunología Médica; 5ª Edn. Edit. Interamericana pag 369.
2. Patrov, R. V.; 1982; Inmunología; Edit. MIR, ; Moscú. Pag. 182.
3. Cabezas, Quiroga R., R. Millan Sandoval, S. Estrada-Parra, S.M. Sellman y C. Fernández; Uso de factor de transferencia como complemento terapéutico en infecciones bacterianas. En prensa.
4. Cabezas-Quiroha, R., S. Estrada-Parra, L. Padierna, C. Fernández y P. López; 1990; Inmunoterapia con Factor de transferencia en pacientes con Herpes Zoster. Biotecnología aplicada /:52-57.
5. Fundenberg, H.H., Haskell Fundenberg; 1989; Transfer Factor; Past, present and future; Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29:475-516.
6. Arenal, R.; 1987; Dermatología, Atlas, diagnostic y tratamiento. Edit McGrawhill, México.
7. Benson, A. S.; 1987; El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Edit O.P.S.
8. Bukowski, R. M., S. Deodhar, J. S. Hewlett y R. Greenstreet; 1983; Randomized controled Trial of Transfer Factor in Stage II Malignant Melanoma; Cancer 51:269-272.
9. Burger, D. R. y A. A. Vandebark, W. Dunnick, W. Kraybill, G. D. Daves y R. M. Vetto; 1979; Human Transfer Factor, Structural Properties Suggested by HPRP Chromatography and Enzyme Sensitivities; J. Immunol. 122:1091-1098
10. Burger, D. R., P. A. Wrangler, A.A. Vandebark y R. M. Vetto; 1979; A structural Model for Human Transfer. En: Immune Regulators in Transfer Factor. Eds. Khan, A., C. H. Kirkpatrick C. H. y N. O. Hill. Edit. Acad. Press. Pp 377-387.
11. Cabezas, R. y col.; 1988; Efecto terapéutico e inmunoregulador del Factor de Transferencia en el Asma Bronquial Extrínseca. En prensa.
12. Estrada-Parra, S., O. V. Castrejón, F. Febora, M.L. Díaz y J. Padierna; 1983; Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico, Salud Pública, Mex. 25: 589-600.
13. Graybill, J.R. J. Silva, R.W. Alford y D.E. Thor; 1972; Immunologic and Clinical Improvement of progressive Coccidioidomycosis Following administration of Transfer Factor. Cell. Immunol. 8:120-135.
14. Khan, A.; 1978; Transfer factor in viral Diseases. Lancet 328:328-329.
15. Lawrence, H. S. Y W. Borowsky; 1983; A new basis for the Immunoregulatory Activities of Transfer Factor an arcane dialect in the Language of cells. Cell. Immunol. 82:102-116.
16. Levin, A.S., U.S. Byers, H.H. Fundenberg, J. Wybran, A.J. Hackett y J.O. Johnston; 1974; Transfer Factor in Osteogenic Sarcoma. Trans. Assoc. Am. Phys. IXXXVII, 153-158
17. Male, D.B, Champion, A. Cooke y M. Owen; 1991; Advanced Immunology; Gower Med. Publi. London, England.
18. Marcy, S.M. y Kiebrich, S; 1977; Varicella and Herpes Zoster. En Infectious. 2nd. Ed. Medical Department Harper And Row Publishers, Hagerstown, Maryland, Newyork, San Francisco USA, pags. 744-758.
19. Mosman, T.R., Moore, K.W; 1991: The role of IL-10 in crossregulations of T1 and Th2 responses. Immunol. Today 12(13):A49-A53
20. Muñoz, O., Alvarez y Muñoz, M.T. Bustamante, M.E.; 1992; Immunoprofilaxia en varicella. En vacunas Ciencias y Salud. Editado por A. Escobar, J.L. Valdespino y J. Sepúlveda A. S.S
21. Padierna, O.L., S. Estrada, S. Godinez, M.A. Argaez, O. Velasco, J.C. Díaz, E. García y J. Oadierna; 1985; Factor de Transferencia en Pacientes con Herpes Zoste, Infectología año V, 11:293-298.
22. Pacheco, C.R. Vázquez, R.V. Badillo, N.; 1992; Vacuna del Calmette y Guérin (BCG). Editado por A. Escobar, J.L. Valdespino y J. Sepúlveda A. S.S
23. Romagnani, S. ;1992; Induction of Th1 and Th2 Responses: A key role for the natural immune response?. Immunol. Today 13 (10):379-381
24. Rozzo, S.J. y C. Kirkpatrick; 1992; Purification of transfer factors; Mol. Immunol. 29(2): 167-182
25. Rubistein, A., J. Melamed y D, Rodescu; 1976; Transfer Factor Tratment in a patient with Progressive Tuberculosis. Clin. Immunol. Immunophathol. 8:39-50
26. Saúl, A.; 1974; Lecciones de dermatología 3a edición Editado por Fernandez Oteo.
27. Steel, R.W., B.E. Sieger, T.R. Mcnitt, L.O. Gentry y W.L. Moore; 1976; Therapy for disseminated coccidioidomycosis with transfer factor from a Related Donor. Arner. J. Med. 61:283-286
28. Steel, R.W., M.C. Myers y M.M. Vincent; 1980; Varicella Infection in childhood leukemia. N. Engl. J. Med. 303:355-359

29. Stites, D.P. y H.H. Fundenberg; 1980; Basic and Clinical immunology; 3a Edn. Los altos California, Lange Med. Publications
30. Stites, D.P., J.D. Stobo; 1993; Inmunología Básica y clínic; 7ª ed. El manual Moderno
31. Staranegard, L.L., L.A. Hanson, L. Lindholm, H. Mobacken y O. Stranegard; 1975; Transfer Factor in severe Atopic Disease. Lancet II:702
32. Velasco, O.C. S. Estrada-Parra, E. García, R.M. Martínez y M.E. Castro; 1974; el factor de transferencia como único recurso terapéutico en caso de coccidioidomicosis crónica anérgica. Rev. Lt. Microbiol. 16:137-141
33. Velasco, O.C. R. Ruiz, R. Berron, R. Santana, L. Tamayo, M.E. Castro, J. Padierna y S. E. Parra; 1976; Tratamiento con Factor de transferencia específico en Leishmaniasis tegumentaria diseminada. Libro de Primer congreso de inmunología, Oaxtepec, Mor. , Ed. Soc, Mex de Immunología pag. 130.
34. Zapata, J.D., A. Saúl, J. Roque, J. Padierna, O. Rojas Espinoza, L. Jimenez y S. Estrada-Parra; 1981; immunotherapy of two lepramatous. Abstracts IV National Congress of immunology. Oaxtepec, Mor. Edición de la Soc. Mex. De Immunología pag. 43.