

Revisión  
Bibliográfica

# LACTOFERRINA.

**L-Ferrín®** | Suplemento alimenticio a base  
de Lactoferrina y Vitamina C

Compilación:

Dr. Luis Padierna Olivos  
Dra. Claudia Padierna Borges



# Qué es la Lactoferrina



La lactoferrina es una glicoproteína con un peso molecular de 80 kDa, la cual tiene la capacidad de ligarse al hierro, su nombre proviene de la primera fuente en que se encontró (leche vacuna). Es producida por las células epiteliales de las mucosas, pertenece a la familia de las proteínas transportadoras de hierro, denominadas transferrinas. La lactoferrina se encuentra en lágrimas, saliva, fluidos seminales y vaginales; sin embargo la mayor producción es en la leche materna, sobre todo en calostro. La lactoferrina también se encuentra en neutrófilos y plasma sanguíneo.

Los niveles de lactoferrina en suero son producto principalmente de los neutrófilos y en procesos inflamatorios estos niveles se incrementan. La lactoferrina es un agente quelante del hierro lo que contribuye a que tenga actividad antimicrobiana, efectos positivos en el crecimiento y diferenciación de las células; también participa en el desarrollo del embrión, la mielopoyesis, la adhesión de las células endoteliales, la producción de citocinas y quimiocinas, la regulación del sistema inmunológico y la modulación de la respuesta inflamatoria.

# Mecanismos de acción

La lactoferrina se encuentra en altas cantidades en el calostro humano y en la leche materna; y en pequeñas concentraciones en lágrimas, saliva, bilis, jugos pancreáticos, orina, próstata, mucosa vaginal, moco nasal, vías respiratorias y tracto digestivo. Esta glicoproteína es un componente valioso de la primera línea de defensa, forma parte de la inmunidad innata, contra microorganismos patógenos que intentan entrar en el cuerpo vía las mucosas. Una de las tareas de la lactoferrina consiste en limitar el proceso inflamatorio, el daño tisular y con esto prevenir una infección sistémica.

Después de su ingestión oral una parte de la lactoferrina se degrada en péptidos como la lactoferricina por las proteasas del estómago y el intestino delga-

do. Estos péptidos conservan su actividad antimicrobiótica.

Esta proteína multifuncional tiene propiedades:

- Antimicrobianas contra bacterias, virus, levaduras, hongos y parásitos.
- Antiinflamatorias.
- Antioxidantes.
- Activación de la inmunidad innata (inmunoestimulante).
- Inmunorreguladoras.
- Crecimiento y diferenciación de las células.
- Contribuye a la mielopoyesis.
- Fortalece las mucosas.
- Regula el transporte de hierro.

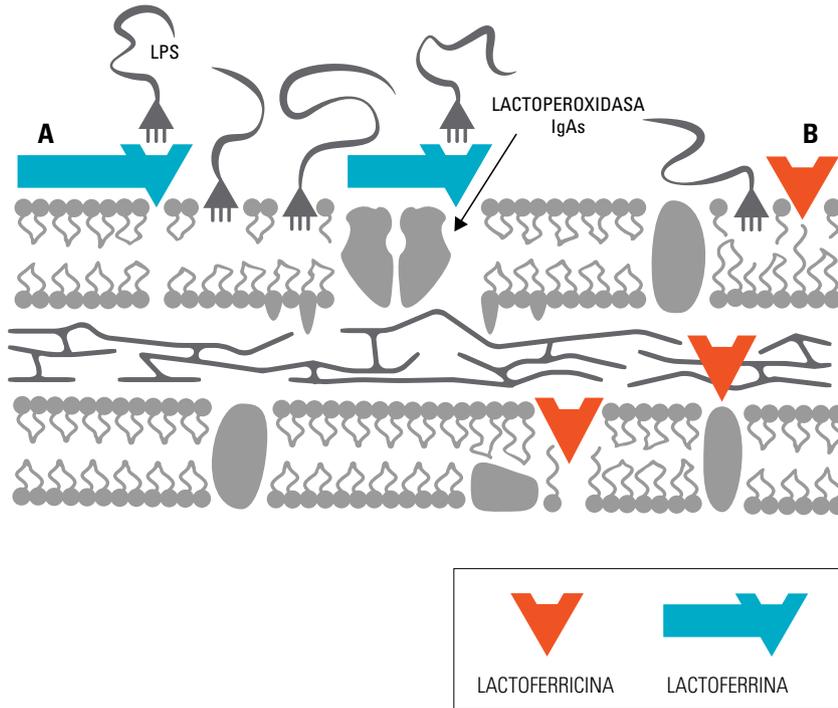
# Funciones y efectos biológicos de la lactoferrina

## ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA Y BACTERICIDA

La actividad bacteriostática y bactericida de la lactoferrina se debe a la captación de las partículas de hierro, a la interacción de esta molécula con la membrana exterior de las bacterias y a que evita la adhesión de las bacterias a las células del cuerpo. Existen estudios de estos efectos tanto con bacterias gram negativas como gram positivas, entre ellas: *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteria*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium sp*, *Legionella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*.

La erradicación del *Helicobacter pylori* es de suma importancia dada su relación con úlcera péptica, gastritis crónica y adenocarcinoma gástrico. Actualmente el tratamiento de primera línea es la terapia triple, la cual en su momento fue efectiva, sin em-

bargo ahora su efectividad ya no es tan alta debido a la resistencia a los antibióticos. En un estudio con 150 pacientes positivos para *H. pylori*, se observó un 100% de erradicación de la bacteria en pacientes que recibieron el tratamiento convencional más lactoferrina y un 73% en los que únicamente recibieron el tratamiento convencional con antibióticos. Este y otros estudios han demostrado que cuando se combina la terapia convencional con lactoferrina la tasa de efectividad aumenta considerablemente.



**Figura 1:**

Modelo del mecanismo de la acción antimicrobiana de la lactoferrina (A) la lactoferricina (B) en la superficie celular de las bacterias Gram negativas.

La lactoferrina y la lactoferricina se unen en la pared celular causando la liberación del lipopolisacárido y alterando su permeabilidad. Esta alteración facilita la acción de la lactoperoxidasa y otras proteínas de defensa, sobre la bacteria. La lactoferrina queda unida a la pared celular, mientras la lactoferricina, de menor tamaño, puede penetrar hasta la membrana, provocando un mayor daño al microorganismo.

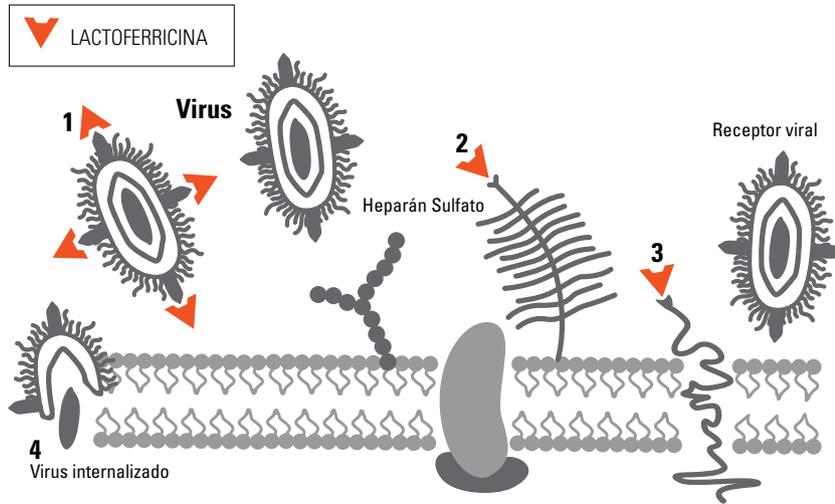
*Fuente: Rodríguez-Franco et al. (2000)*

## INFECCIONES VIRALES

La lactoferrina tiene la capacidad de inhibir la entrada del virus a la célula hospedera más que actuar sobre su replicación. Esto lo logra al unirse a la partícula viral, impidiendo que se adhiera a la célula. Justo como lo hace con el virus de la hepatitis C, en el que la lactoferrina se une a proteínas E1 y E2 de su envoltura. Este mismo mecanismo también se presenta contra el rotavirus. Existen otros virus en los que la actividad de la lactoferrina se atribuye en parte a su unión con algunas proteínas de la envoltura viral y en parte al bloqueo de receptores celulares. Tal es el caso de los virus del herpes, el adenovirus y el virus del VIH. Un segundo mecanismo consiste en bloquear moléculas de la superficie celular, que el virus reconoce como receptores o co-receptores. Una de las hipótesis más aceptadas es que la lactoferrina bloquea los receptores virales del tipo glicosaminoglicanos, especialmente al heparán sulfato (HS). Existen numerosos estudios que indican que virus de diferentes familias interactúan con el HS, como primer paso en su adhesión a la célula hospedera; entre ellos se incluyen al virus Sindbis, al virus de la encefalitis equina venezolana, al virus del Río Ross, al virus de la hepatitis C, al adenovirus-asociado tipo 2, al virus de la enfermedad de la fiebre aftosa en ungulados, a los virus herpes, al virus del HIV, a los

ecovirus, y al virus del dengue. Esta habilidad de los virus para interactuar con el HS se ha observado en estudios con diversas líneas celulares y en virus aislados clínicamente como el virus del Herpes simplex tipo 1 y ecovirus. Una vez establecido el primer reconocimiento hacia el HS, los virus pueden desplazarse a través de la membrana celular y reconocer específicamente a otros receptores, permitiendo su internalización a la célula. Otros autores han hipotetizado sobre la posibilidad de que la lactoferrina también sea capaz de bloquear a estos receptores, sin embargo se requiere de más estudios para probarlo.

En un estudio piloto con 11 pacientes con hepatitis C crónica, se observó la disminución significativa de la alanina transaminasa sérica y de los conteos de carga de ARN viral. Las dosis utilizadas fueron de 1.8 a 3.6 g de lactoferrina por día, durante un periodo de 8 semanas sin observarse efectos adversos en los pacientes. Por otra parte se realizaron estudios en 10 hospitales de Japón, para probar la efectividad de la lactoferrina en pacientes con hepatitis B y C. Los primeros resultados confirmaron la efectividad de la lactoferrina en pacientes ya que mostraban títulos virales bajos.



## Figura 2:

Modelo del mecanismo de acción de la lactoferrina. La lactoferrina ejerce su acción por competencia sobre los virus, impidiendo su internalización en la célula eucariota. 1) La lactoferrina se une a proteínas de la cápsula viral. 2) La lactoferrina se une al heparán sulfato. 3) La lactoferrina también puede unirse a los receptores específicos de algunos virus. 4) Si el virus logra entrar a la célula, la lactoferrina activa mecanismos que contribuyen a amplificar a la respuesta inmune.

*Fuente: Rodríguez-Franco et al. (2000)*

## HONGOS Y PARÁSITOS

En hongos la acción de la lactoferrina es probablemente similar a la de los virus y las bacterias por inhibición de la replicación capturando las partículas de hierro y/o por desestabilización de la membrana celular que provoca la lisis celular. También la actividad antiparasitaria es parecida a la antiviral ya que probablemente la lactoferrina frena la adhesión de ciertos parásitos a las células huésped; además se ha comprobado que la lactoferrina inhibe la replicación de los parásitos intracelulares en las células del huésped como *Toxoplasma gondii*. La lactoferrina tiene efectos aditivos o sinérgicos con los medicamentos convencionales antimicóticos (*clotrimazol*, *fluconazol*) y antiparasitarios.

## METABOLISMO DE HUESOS (OSTEOPOROSIS, FRACTURAS)

La lactoferrina ha demostrado tener efectos anabólicos en hueso en modelos *in vivo*, esto se debe a que tiene un potente efecto proliferativo, de diferenciación así como anti-apoptótico en los osteoblastos; además de tener la habilidad de inhibir la osteoclastogénesis. Todo esto hace que la lactoferrina pueda tener un rol importante en el crecimiento de los huesos y que pueda ser considerado como un agente terapéutico potencial en enfermedades de hueso

tales como la osteoporosis o que contribuya a la reparación de huesos cuando se aplica localmente. La lactoferrina tiene más efecto en la producción del hueso que los factores de crecimiento IGF-I (*Insulin Like Growth Factor 1*) y TGF- beta (*Transforming Growth Factor beta*).

## MICROBIOTA

La lactoferrina actúa como un prebiótico, por lo que contribuye a tener una microbiota más sana y diversa, ya que incrementa el número de bifidobacterias; con lo que evitamos infecciones y mejoramos el funcionamiento del sistema inmune.

## RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES

La lactoferrina se puede encontrar en altas concentraciones en el calostro y posteriormente en concentraciones más bajas en la leche materna. La función de esta molécula entre otras cosas, es la de contribuir a la formación de una microbiota sana y a la maduración del epitelio intestinal, ya que induce el crecimiento y la proliferación de los enterocitos, disminuyendo con esto la permeabilidad de intestino. Si un niño no es alimentado al seno materno se sugiere suplementar con una fórmula adicionada con lactoferrina o un suplemento; se ha demostrado que la

lactoferrina bovina es más potente que la isoforma humana induciendo el crecimiento células así como la expresión de la lactasa.

## INMUNOESTIMULACIÓN E INMUNORREGULACIÓN

La lactoferrina es capaz de influir en la respuesta inmune sistémica de diferentes maneras. Una de ellas es la regulación de la actividad de los macrófagos y de la proliferación de linfocitos. Sin embargo, su acción más importante se relaciona con los neutrófilos polimorfonucleares; estas células, además de actuar como fagocitos, son capaces de descargar gránulos de lactoferrina en el plasma sanguíneo, poniéndolas en contacto con los microorganismos invasores. En el sistema inmune de las mucosas se han reportado diversos efectos inmunomoduladores en modelos animales y en humanos, suplementados con lactoferrina por vía oral, en donde se observó un incremento en los niveles de IgA e IgG en el fluido intestinal de ratones, así como la proliferación de placas de Peyer y esplenocitos.

La administración de hidrolizados de lactoferrina, provoca un aumento de células NK y de linfocitos T del tipo CD4+ y CD8+, en la sangre y en el intestino delgado en modelos animales. Además la lactoferrina, induce la secreción de IL-18, IL-10 y gamma

interferón. Los estudios en humanos muestran que la administración de lactoferrina, induce el aumento de células Th0 y Th1 en sangre. El conjunto de estas observaciones, da soporte a la idea de que la lactoferrina y sus péptidos, son capaces de modular al sistema inmune.

## PREVENCIÓN DE CÁNCER

La lactoferrina ha demostrado tener propiedades anti-tumorales *in vivo* e *in vitro*, ya que induce la citotoxicidad, reduce la invasión y migración en cultivos de células tumorales. Además induce la apoptosis de las células cancerígenas. En los modelos que ha sido estudiada y que tiene efectos positivos es en cáncer de colón, de esófago, de pulmón y de mama. La lactoferrina vía oral ha demostrado tener efectos sinérgicos con la quimioterapia tradicional.

## ACTIVIDAD ANTIALÉRGICA

La lactoferrina inhibe las reacciones alérgicas, entre otros, por la captación del hierro y la inhibición de la expresión de los mediadores inflamatorios TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6 y IL-8. La lactoferrina reduce significativamente la reacción alérgica provocada por el polen en un ensayo con animales con asma. Había una reducción del estrés oxidativo en las células del epitelio

## ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

bronquial y una reducción de la cantidad de células inflamatorias (granulocitos eosinófilos) y células que producen mucosidad en las vías respiratorias y la fosa nasal. La ingestión de la lactoferrina ejerció influencia sobre la reacción inflamatoria durante 24 horas después de la exposición al alérgeno. Sin embargo, este efecto resultó mayor cuando la ingestión de la lactoferrina coincidió con la exposición al alérgeno. Un ensayo *in vitro* comprobó que la lactoferrina frena la producción de la histamina por los mastocitos (de la piel) después de la estimulación provocada con Ig-E.

La lactoferrina es un antioxidante no enzimático. Vía la quelación del hierro de los fluidos corporales y las zonas infectadas, la lactoferrina contrarresta el estrés oxidativo (inducido por el hierro) y protege las células contra el daño oxidativo (irreparable) y apoptosis.

### **Forma Farmacéutica y Formulación**

Cápsulas con 125 mg de lactoferrina y 30 mg de vitamina C.

### **Contraindicaciones**

No se recomienda en personas sensibles a los componentes de la fórmula.

### **Reacciones Secundarias y Adversas**

Hasta el momento la literatura científica no ha reportado efectos adversos de la lactoferrina consumida en cantidades seguras. En dosis muy altas puede causar diarrea o estreñimiento, rash, pérdida de apetito y fatiga.

\*Dosis de hasta 3.6 g se consideran seguras

### **Interacciones Medicamentosas y de otro género**

Hasta el momento la literatura no ha descrito interacciones negativas con nutrientes o medicamentos. La lactoferrina ejerce un efecto aditivo o sinérgico positivo con antibióticos, medicamentos antivirales, antimicóticos y antiparasitarios.

### **Modo de empleo y dosis:**

Las dosis habituales de lactoferrina son de 150 a 750 mg.

Adultos se sugiere tomar 2 cápsulas al día y en niños tomar 1 cápsula al día. En caso de problemas para deglutir abrir la cápsula y disolver en agua.

El médico tratante podrá establecer el esquema terapéutico que considere apropiado según el padecimiento.

### **Presentación**

Frasco con 60 cápsulas de lactoferrina y vitamina C

# Referencias:

- Rodríguez-Franco Dora, Vázquez-Moreno Luz y Ramos-Clamont Gabriela. *Actividad antimicrobiana de la lactoferrina: Mecanismos y aplicaciones clínica potenciales*. Rev. Latinoamericana de Microbiología 2005; 47 (3-4): 102-111.
- Sánchez Lourdes, Calvo Miguel y Brock Jeremy. *Biological rol of lactoferrin*. Archives of disease in childhood 1992; 67: 657-661.
- Buccigrossi V, Marco G, Bruzzese E, Ombrato L, Bracale I, Polito G y Guarino A. *Lactoferrin induces concentratios-dependet functional modulation of intestinal proliferation and differentiation*. Pediatric Reseach 2007; 61: 410-414
- Sachdeva A, Rawat S y Nagpal J. *Efficacy of fermented milk and whey proteins in helicobacter pylori eradication*: A review. World J Gastroenterol 2014; 20 (3): 724-737.
- Brock J H. *Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant*. Archive of disease in childhood, 1980; 55: 417-421.
- Naot D, Grey A, Reid I y Cornish J. *Lactoferrin – A novel bone growth factor Review*. Clinical Medicine & Research 2005; 3 (2): 93-101.
- Steijns J y van Hooijdonk A. C. M. *Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin*. British Journal of Nutrition, 2000; 84: S11-S17.
- Gibbons J, Kanwar J y Kanwar R. *Iron-free and iron-saturated bovine lactoferrina inhibit surviving expression and differentially modulate apoptosis in breast cancer*. BMC Cancer 2015; 15:425
- Yoo Y-C, Watanane S, Watanabe R, Hata K, Shimazaki K-I & Azuma I. *Bovine lactoferrin and lactoferricin, a peptide derived from bovine lactoferrin, inhibit tumor metastasis in mice*. Japanese Journal of Cancer Research, 1997; 88: 184-190.
- Waarts B, Aneke OJ, Smith JM, Kimata K, Bittman R, Meijer DK y Wilschut J. *Antiviral activity of human lactoferrina: inhibition of alphavirus interaction with heparin sulfate*. Virology 2005; 15(2): 284-292.
- Yamauchi K, Tomita M, Theodore J, Giehl y Ellison R. *Antiviral activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment*. Infection and Immunity, 1993; 61:719-728.
- Hanson and Korotkova. *The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection*. Semin Neonatol 2002; 7: 275-281
- Ikeda M, Nozaki, K, Sugiyama, T, Tanaka, A, Naganuma, K, Tanaka, H, Sekihara, K, Shimotohno, M, Saito y N. Kato. *Characterization of antiviral activity of lactoferrin against hepatitis C virus infection in human cultured cells*. Virus Res, 2000; 66: 51–63
- T.G. Kanyshkova, V.N. Buneva, G.A. Nevinsky. *Lactoferrin and its biological functions*. Biochemistry 2001; 66: 1–7
- D. Arnold, A.M. Di Biase, M. Marchetti, A. Pietrantonio, P. Valenti, L. Seganti, F. Superti. *Antiadenovirus activity of milk proteins: lactoferrin prevents viral infection*. Antiviral Res 2002; 53: 153–158
- Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti G, Modeo M y Aiello F. *Effect of lactoferrin supplementation on the effectiveness and tolerability of a 7-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure Helicobacter pylori infection*. Med Sci Monit 2007; 13(4):187-190



Información exclusiva para  
profesionales de la salud.

Agradecemos el apoyo de  
Bio-Inmunomedi

