

Manipulación de la inmunosenescencia

Immunosenescence manipulation

Gisela María Suárez Formigo,¹ Danay Saavedra Hernández²

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria De Girón". La Habana, Cuba.

² Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la actualidad existe un aumento del envejecimiento poblacional en Cuba y a nivel mundial, consecuencia del éxito de las políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico. Con el incremento progresivo de la edad se evidencian cambios en el sistema inmunológico que contribuyen a una susceptibilidad incrementada a las enfermedades infecciosas, condiciones patológicas relacionadas con la inflamación, enfermedades autoinmunes, el cáncer y se manifiesta una respuesta reducida ante la vacunación. La manipulación de la inmunosenescencia a través de diferentes terapéuticas se espera que contribuya al rejuvenecimiento del sistema inmune y por consiguiente a la restauración de la inmunidad en individuos inmunocomprometidos, al control del cáncer y al incremento de la eficacia de la vacunación en ancianos.

Palabras clave: inmunosenescencia; envejecimiento; inmunocomprometidos; ancianos.

ABSTRACT

There is an increase of population aging in Cuba and globally, as a result of the success of public health policies and socio-economic development. With the progressive increase in age, there are changes in the immune system that contribute to an increased susceptibility to infectious diseases, pathological conditions related to inflammation, autoimmune diseases, cancer and a reduced response to vaccination. The manipulation of immunosenescence through different therapies has been studied. It is expected to possibly contribute to the 'rejuvenation' of the immune system and

consequently, to the restoration of immunity in immunocompromised individuals, the improvement of the effectiveness of vaccination in the elderly and the control of cancer.

Keywords: immunosenescence; aging; immunocompromised individuals; elderly.

INTRODUCCIÓN

La inmunosenescencia ha sido definida como el deterioro funcional del sistema inmunológico durante el envejecimiento natural.^{1,2} Constituye un fenómeno de disminución de la función, que implica cambios tanto en los mecanismos inespecíficos de defensa como en la inmunidad adaptativa.^{1,3}

Se produce cierta pérdida de la función inmune adaptativa con relativa preservación de la inmunidad innata; se observa una disminución en el número de células B, células T cooperadoras y un aumento relativo de los linfocitos asesinos naturales, de manera tal que el conteo global de linfocitos no varía con el envejecimiento. Sin embargo, la involución del timo, junto con la exposición mantenida a una gran variedad de patógenos, lleva a una reducción dramática de células T vírgenes en periferia. Se evidencian cambios funcionales importantes, donde la pérdida de moléculas coestimuladoras, el acortamiento de los telómeros asociado a un aumento en los niveles de citocinas inflamatorias "*inflamm-aging*" (inflamación crónica de bajo grado durante el envejecimiento) condiciona una susceptibilidad aumentada a condiciones patológicas relacionadas con la inflamación: enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, diabetes tipo 2, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide), a las enfermedades infecciosas como influenza y tuberculosis, al cáncer y respuesta reducida ante la vacunación.^{1,4-6}

Recientemente se ha propuesto que los cambios inmunes relacionados con la edad constituyen una adaptación inmune. La relación entre el "*inflamm-aging*" y la inmunosenescencia podría ser un proceso de adaptación/remodelación en el que los cambios que ocurren durante el envejecimiento constituyen un proceso de adaptación que pudiera conducir por un lado a la disminución de la respuesta inmune y por otro al incremento de la inflamación, que induce un estado de alerta para asegurar la estimulación oportuna de la respuesta inmune. A partir de esta reinterpretación del fenómeno, tal vez la inflamación durante el envejecimiento no debe considerarse solo perjudicial, sino como un mecanismo homeostático adaptativo del sistema inmune que constantemente debe enfrentarse a desafíos para mantenerse como un sistema funcional.³

Los recientes estudios de la inmunosenescencia han proporcionado un mejor entendimiento de los cambios a nivel celular y cómo se podrían mediar las respuestas reducidas a los agentes infecciosos y a las vacunas. La manipulación de la inmunosenescencia a través de diferentes terapéuticas, entre las que se destacan: la interleucina-7 (IL-7), la hormona de crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*), los compuestos inmunomoduladores, se espera que contribuya al mejoramiento de la inmunidad a través del rejuvenecimiento del sistema inmune y, por consiguiente, a la restauración de la inmunidad en individuos inmunosenescentes.

CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

Durante el envejecimiento ocurren importantes cambios en el sistema inmunitario. Se observa la involución del timo, una disminución de la salida de linfocitos T a los órganos linfoides secundarios y del potencial replicativo, lo que implica una reducción de la capacidad para renovar las células madres.⁷

En los adultos mayores existe un desequilibrio en el sistema inmune que se manifiesta por respuestas mayormente proinflamatorias de la inmunidad innata y alteración grave de la rama adaptativa. Una de las causas más relevantes de la presencia de un estado inflamatorio de origen multifactorial es probablemente la estimulación antigénica crónica.² La literatura sitúa al citomegalovirus (CMV) como el germen más asociado a este fenómeno, pero se han identificado otros virus como el virus de Epstein Barr (EBV), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) e incluso bacterias. De este modo un proceso inflamatorio crónico de bajo grado acompaña el envejecimiento y pudiera justificar el esfuerzo de la vigilancia inmunológica permanente, contra patógenos persistentes o estresores endógenos como las células cancerosas. Todos estos cambios contribuyen al decrecimiento de la capacidad inmunológica efectora que se torna incapaz de responder apropiadamente contra antígenos nuevos, como la emergencia de células tumorales durante toda la vida.^{1,2}

En la respuesta inmune, los mecanismos inespecíficos de defensa son una pieza esencial e incluyen varios componentes celulares como macrófagos, células NK (asesinas naturales), neutrófilos, entre otras, que representan una rápida línea de defensa contra patógenos. La función de estas células declina con la edad.⁸

Dentro de los cambios críticos característicos de la inmunosenescencia se encuentran los relacionados con las células T. Se ha observado una disminución en el número de células vírgenes, el incremento en el número de células de memoria, que resulta en un aumento de la producción de citocinas y la acumulación de células efectoras disfuncionales activadas con un repertorio limitado.⁹

La respuesta inmune humoral disminuye durante el envejecimiento al ser comparada con las que se genera en individuos jóvenes, tanto cuantitativa como cualitativamente.¹⁰ Varios autores han reportado que se manifiesta reducida especificidad, afinidad y cambio de isotipo en los anticuerpos de los adultos mayores.^{11,12} Como consecuencia, los ancianos manifiestan respuesta disminuida ante la vacunación y pobre protección contra agentes infecciosos con los cuales no han tenido exposición anterior.^{13,14}

Según otras investigaciones realizadas; la senescencia replicativa, que no es más que la pérdida de la capacidad replicativa de las células de memoria como resultado del acortamiento de los telómeros, indica que las células humanas pueden haber alcanzado un estado en que son incapaces de proliferar, como se ha descrito en las TCD8+ de memoria y por tanto causa una detención irreversible de su crecimiento y la adopción de cambios en su función.

Mientras más se envejece más marcados son los cambios que ocurren en la fisiología del sistema inmune; observándose en los adultos más viejos heterogeneidad en la salud y fenotipos inmunes que aumentan la predisposición a padecer diversas enfermedades. Por lo cual es resulta necesario plantearse la interrogante:

¿Es posible manipular la inmunosenescencia?

Se han explorado diferentes maneras para lograr un rejuvenecimiento del sistema inmune que podrían contribuir a mejorar la calidad de vida y promover un envejecimiento saludable en los adultos mayores; una parte creciente de la población.

Los distintos acercamientos pueden categorizarse en las 3Rs del rejuvenecimiento:

- *Restauración*: mantenimiento del ambiente tímico normal mediante el uso de esteroides, nutrientes, hormonas, factores de crecimiento y citocinas como IL-7 e IL-22.
- *Reemplazo*: reposición de las funciones inmunológicas perdidas por células generadas *ex vivo*.
- *Reprogramación*: regular la estabilidad y longitud de los telómeros.

Los dos primeros acercamientos han demostrado su efectividad al invertir los cambios relacionado con la edad en la población de células B.¹⁵

La estrategia del reemplazo tiene el fin de restaurar las funciones inmunes perdidas. La transfusión de sangre autóloga derivada de un individuo durante edades tempranas de su vida puede ser utilizada en su vejez. También se ha propuesto la transferencia de células T vírgenes generadas *ex vivo* y la eliminación de células senescentes de la circulación con el objetivo de inducir una expansión homeostática en la población de células T de memoria que sean más funcionales.¹⁵

La reprogramación es probablemente la estrategia más "revolucionaria". Existe un acuerdo general respecto a la idea de que los telómeros representan un reloj biológico inherente a cada persona. Por lo cual, se han desarrollado acercamientos farmacológicos con el objetivo de reforzar la actividad de la telomerasa y restaurar la longitud de los telómeros como un posible medio para la prevención o retraso de la senescencia replicativa o para extender la población celular significativamente.¹⁵

Algunos autores han demostrado que la idea de rejuvenecer el sistema inmune es clínicamente factible y segura. La inmunoablación seguida por trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) es potencial para inducir la remisión de enfermedades autoinmunes. En estudios realizados, el TACMH indujo no solamente la eliminación de células inmunológicas autorreactivas de memoria, sino también la autotolerancia por reprogramación de las células T autorreactivas y la restauración de las células T CD4+CD25+ reguladoras.

La estrategia de restauración tiene el fin de mantener un ambiente tímico normal mediante el uso de hormonas y factores de crecimiento, esteroides sexuales, nutrientes y citocinas.¹⁵

Como se ha mencionado, lograr un microambiente tímico funcional es de suma importancia para el mantenimiento del compartimiento de células T con adecuada diversidad de repertorio y funcionalidad intacta durante el envejecimiento. Por tanto, la reconstitución tímica pudiera resultar un enfoque prometedor para evitar la disminución del número de células T vírgenes y desacelerar la acumulación de células T exhaustas, CD28-.¹⁶

MECANISMOS DE MANIPULACIÓN DE LA INMUNOSENESCENCIA

INHIBICIÓN DE LA FOSFOINOSITOL 3 CINASA (PI3K)

Los receptores para quimiocinas expresados en los neutrófilos y los monocitos son diferentes, probablemente es el principal determinante del comportamiento migratorio divergente de cada tipo de célula. Los neutrófilos expresan CXCR1 y CXCR2, que se unen a la familia de citocinas GRO (del inglés, *growth regulated oncogenes*) que incluye CXCL8 (IL-8), la principal quimiocina que apoya la migración del neutrófilo a los tejidos. De este modo el reclutamiento temprano de neutrófilos refleja la producción temprana y abundante de CXCL8 por los macrófagos que residen en los tejidos en respuesta a las infecciones.¹⁷

En experimentos realizados se ha demostrado que en los adultos mayores la velocidad de la migración neutrofilica se conserva (quimioquinesis), pero la velocidad direccional está reducida (quimiotaxis), lo cual se ha relacionado con la desregulación en la actividad de la PI3K constitutiva, que está asociada con una migración inexacta del neutrófilo en los ancianos saludables y en la ocurrencia de la desgranulación primaria en la que la elastasa puede contribuir a la inflamación e infección. Los neutrófilos en los adultos mayores presentan, además, niveles basales de la activación de la PI3K que no aumenta más allá tras la exposición a CXCL8.¹⁷

La inhibición de la PI3K (pero no el p38, proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) que responde a estímulos de estrés, tales como citocinas, irradiación ultravioleta, choque térmico y choque osmótico, que está implicada en la diferenciación celular, apoptosis y autofagia) restaura la capacidad migratoria neutrofilica en el anciano por lo cual quizás sería una alternativa terapéutica a tener en cuenta en la manipulación de la inmunosenescencia. La actividad de PI3K aumentada se sugirió por el p85 fosforilado aumentado y su relación con la migración. La fosforilación del p85 es necesaria para el reclutamiento de la PI3K a los receptores activados. Los inhibidores del p38 MAPK no afectaron la migración, lo que sugiere que esta vía no es central en el fenotipo migratorio del neutrófilo durante el envejecimiento.¹⁷

La regulación adecuada de la PI3K puede mejorar las respuestas durante la infección y reducir la inflamación en las enfermedades crónicas asociadas con la edad. Se han probado tales estrategias en modelos de animales con enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoidea, y se han obtenido beneficios clínicos y la disminución de las alteraciones en la migración neutrofilica. La señalización de PI3K aberrante con el aumento de la edad puede ser una consecuencia de la inflamación sistémica, pero su modulación puede reducir la amplificación resultante de la inflamación y restaurar las funciones del neutrófilo.¹⁷

HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) Y EL FACTOR DE CRECIMIENTO 1 (IGF-1)

El deterioro de la glándula hipófisis en el envejecimiento se acompaña de una disminución en el plasma de la GH y del IGF-1. Se realizó una evaluación histológica de ratas senescentes tratadas con GH humana y su péptido promotor de crecimiento y se evidenció la presencia de cambios morfológicos de regeneración hipófisis. La reconstitución hematopoyética de las células en la médula ósea, fundamentalmente de eritrocitos y granulocitos, y de manera extramedular una hematopoyesis multiorgánica; en el bazo, hígado y glándulas suprarrenales. Ello confirma que la GH previene el envejecimiento del timo y promueve la reconstitución hematopoyética primaria, lo cual invierte la acumulación en el hueso de adipocitos hacia la médula y restaura en esta el número de células mieloides, eritroides, megacariocíticas y granulocíticas.¹⁸

Varios laboratorios han informado que la GH tiene efectos timotrópicos en el anciano, en la inmunodeficiencia combinada grave, en el enanismo, en los hipofisectomizados y tras el tratamiento con ciclosporina.¹⁸

CITOCINAS

Aunque pueden administrarse los factores de crecimiento para aumentar los neutrófilos circulantes, no hay ningún método eficaz para estimular los linfocitos CD8+ en los humanos.

Se ha especulado que con el envejecimiento puede ocurrir la pérdida selectiva de una o más de las poblaciones de células estromales, así como una disminución de su función. Esto pudiera deberse a la reducción en la producción de factores claves en la linfopoyesis de las células T, como la interleucina 7 (IL-7) que se ha relacionado con la involución del timo.⁷

La administración de IL-7 en los humanos demuestra la habilidad de esta citocina de mediar los aumentos selectivos de linfocitos CD4+ y CD8+ junto con una disminución en el porcentaje de las células T CD4+ reguladoras. Estos estudios hacen pensar en la importancia de esta interleucina en el tratamiento de pacientes con el linfopenia.¹⁹

La IL-7 es una citocina de 17,5 kD producida por una variedad de células del estroma, así como por los queratinocitos, células dendríticas, neuronas y células del endotelio, pero no se produce por los linfocitos.¹⁹

En los estudios *in vitro* se ha evidenciado la importancia de la IL-7 en la función inmune de los humanos. La administración de IL-7 en el neonato aumenta el número de células T inmaduras y maduras en el timo.

La mutación en el receptor de IL-7 de los humanos conlleva a una forma rara de inmunodeficiencia combinada grave caracterizada por defectos severos de célula T, pero con células B y NK normales.¹⁹ Como citocina homeostática aumenta su concentración en suero tras una depleción de células T. En estudios preclínicos, la terapia con IL-7 ejerce marcados efectos estimulantes en la reconstitución inmune de células T en los ratones y primates.

En los humanos los estudios clínicos con IL-7 recombinante aumentó no solamente el ciclo celular por regulación positiva de Bcl-2, sino también hubo un incremento significativo y sostenido en sangre periférica de células T CD4+, T CD8+ y células de memoria centrales, así como un aumento en la diversidad del receptor celular T (TCR) y del número de células T vírgenes. Esto sugiere que la terapia con IL-7 pudiera reforzar y aumentar las respuestas inmunes, particularmente en los individuos con células T vírgenes limitadas y con disminución del repertorio del TCR, como ocurre en la ancianidad, en la infección por VIH y tras el tratamiento con quimioterapia, etc. En algunos casos la IL-7 induce en la médula ósea una marcada proliferación policlonal de células B, así como un aumento en la circulación de células B de transición.¹⁵ Incrementa las poblaciones de células T CD4+ y T CD8+ en la leucoencefalopatía multifocal progresiva al favorecer la respuesta inmune contra virus.²⁰

La interleucina 22 (IL-22) promueve la integridad epitelial, la inmunidad antimicrobiana en las mucosas, estimula la timopoyesis en la senectud y la regeneración tímica endógena, lo que permite la recuperación de la función inmune luego de la inmunodepleción causada por la quimioterapia, radiaciones e infecciones agudas.²¹

BIOMODULINA T (BT)

La BT es un producto cubano que obtuvo su registro sanitario en 1994 por su efecto inmunomodulador. Este medicamento de composición polipeptídica es una fracción obtenida del timo bovino. En 1995, en el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana se demostró el efecto antiinflamatorio de la BT, al demostrarse que inhibe la liberación de ácido araquidónico por los macrófagos activados y de este modo, no se liberan las citocinas inflamatorias, lo que tiene efectos similares a los esteroides y puede ser una posible terapia única o combinada en la esclerosis múltiple.²²

También se ha determinado que induce la diferenciación de linfocitos T y carece de toxicidad, no produce alteraciones en los órganos y tejidos, ni interferencia negativa en las funciones de los sistemas fundamentales.²³

Con el uso de la BT se logra una mayor recuperación de la masa tímica en niños con atrofia o hipoplasia tímica, con el consiguiente aumento del número de linfocitos T maduros (CD3) y disminución de los linfocitos T inmaduros, así como un aumento posterior de la liberación de hormonas tímicas por las células epiteliales tímicas, posiblemente por un fenómeno de retroalimentación positiva por el uso de estas hormonas. Además, se produce recuperación de reservas orgánicas y disminución de los procesos infecciosos recurrentes.²⁴

La BT en presentación homeopática que tiene un buen efecto terapéutico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dada su acción citorrestauradora e inmunomoduladora, al estimular la mitosis linfoblástica; con ello normalizar la diferenciación de los linfocitos T, condición responsable de la deficiencia inmune que conlleva a la persistencia o recurrencia de infecciones sistémicas o localizadas. Adicionalmente, se ha evidenciado que la BT tanto en presentación parenteral como homeopática tiene el efecto terapéutico deseado para lograr el objetivo de disminuir las recidivas por bronconeumonías en los pacientes estudiados.²⁵

Al ser la BT una fracción obtenida de timo, constituye una estrategia restauradora del ambiente tímico normal que pudiera desacelerar la acumulación de células T exhaustas y evitar la disminución del número de células T vírgenes que ocurre con el envejecimiento. En el Centro de Inmunología Molecular (CIM), con el apoyo del Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) y la participación de médicos y enfermeros de la familia, así como de psicólogos de la salud de varios policlínicos del municipio Plaza de la Revolución, está en desarrollo un protocolo de investigación para evaluar este posible efecto en ancianos aparentemente sanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pawelec G, Akbar A, Beverley P, Caruso C, Derhovanessian E, Fulop T, et al. Immunosenescence and Cytomegalovirus: where do we stand after a decade? *Immun Ageing*. 2010;7:13. DOI: 10.1186/1742-4933-7-13
2. Fulop T, Larbi A, Kotb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, immunity, and cancer. *Discov Med*. 2011;11(61):537-50.

3. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontol.* 2016;17(1):147-57. DOI: 10.1007/s10522-015-9615-7
4. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:64-74. DOI: 10.1152/physiol.00040.2007
5. Fulop T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin.* 2016;68(2):84-91.
6. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Kipling D, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing.* 2009;6:10. DOI: 10.1186/1742-4933-6-10
7. García B, Lage A. Inmunosenescencia: implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores. *Biotechnol Apl.* 2006;23(3):186-93.
8. Ongradi J, Kovesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing.* 2010;7:7. DOI: 10.1186/1742-4933-7-7
9. Motta M, Ferlito L, Malaguarnera L, Vinci E, Bosco S, Maugeri D, et al. Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with cancer. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003;36(1):7-14.
10. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;12(5):473-83.
11. Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, Riley RL, Frasca D, Dunn-Walters DK, et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. *Trends Immunol.* 2009;30(7):313-8. DOI: 10.1016/j.it.2009.04.005
12. Appay V, Sauce D, Prelog M. The role of the thymus in immunosenescence: lessons from the study of thymectomized individuals. *Aging (Albany NY).* 2010;2(2):78-81. DOI: 10.18632/aging.100122
13. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):430-5. DOI: 10.1007/s10875-010-9501-7
14. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Phillips M, Lechner SC, et al. Intrinsic defects in B cell response to seasonal influenza vaccination in elderly humans. *Vaccine.* 2010;28(51):8077-84. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.10.023
15. Lang PO, Govind S, Aspinall R. Reversing T cell immunosenescence: why, who, and how. *AGE.* 2013;35(3):609-20. doi: 10.1007/s11357-012-9393-y
16. Shammass MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(1):28-34. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1
17. Sapey E, Greenwood H, Walton G, Mann E, Love A, Aaronson N, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood.* 2014;123(2):239-48. DOI: 10.1182/blood-2013-08-519520

18. French RA, Broussard SR, Meier WA, Minshall C, Arkins S, Zachary JF, et al. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. *Endocrinol.* 2002;143(2):690-9. DOI: 10.1210/endo.143.2.8612
19. Rosenberg SA, Sportes C, Ahmadzadeh M, Fry TJ, Ngo LT, Schwarz SL, et al. IL-7 administration to humans leads to expansion of CD8+ and CD4+ cells but a relative decrease of CD4+ T-regulatory cells. *J Immunother.* 2006;29(3):313-9. DOI: 10.1097/01.cji.0000210386.55951.c2
20. Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Koralnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroinflamm.* 2016;3(2):e213. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000213
21. Chaudhry MS, Velardi E, Dudakov JA, van den Brink MR. Thymus: the next (re)generation. *Immunol Rev.* 2016;271(1):56-71. DOI: 10.1111/imr.12418.
22. Gámez MLA, Lara RRF, Rodríguez MR, González-Quevedo MA, Fernández CR, Marzoa SN. Estudio Fase II de tratamiento de pacientes con Esclerosis múltiple exacerbante-remitente con Biomodulina T. *Rev Mex Neuroci.* 2007;8(1):28-31.
23. García Orihuela M, Capdevila V, Suárez Martínez R, Rodríguez Rivera L, Castro González I. Efecto de la Biomodulina T sobre las infecciones respiratorias altas y la polifarmacia del anciano. *Rev Haban Cienc Méd.* 2014;13(3):425-36.
24. Christian López LC, Rodríguez Marín RR, Rabassa Pérez J, Santamaría Lafargue M, Romero del Sol JM, González Ross E. Efecto de la biomodulina T 1000 sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2000;72(1):3-9.
25. García Orihuela M, Suárez Martínez R, Castro González I, Santiago Paz D, Alfonso Orta I. Efecto terapéutico de la biomodulina T homeopática con pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Haban Cienc Méd.* 2011;10(3):287-95.

Recibido: 30 de enero de 2017.

Aprobado: 29 de julio de 2017.

Danay Saavedra Hernández. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria De Girón". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: danays@cim.sld.cu