

## Artículos originales

Hospital Pediátrico Docente "Dr. Ángel Arturo Aballí", Ciudad de La Habana

### **INMUNOMODULADORES. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN NIÑOS DESNUTRIDOS MENORES DE 1 AÑO DE EDAD**

Dr. Osvaldo Mollineda Tocoronte,<sup>1</sup> Dr. Ángel Martínez González,<sup>2</sup> Dr. Jesús Rabaza Pérez,<sup>3</sup> Dr. Carlos M. Hernández Fernández<sup>4</sup> y Lic. Juana María Romero del Sof<sup>5</sup>

#### **RESUMEN**

Para valorar la utilidad del uso de inmunomoduladores en el tratamiento de niños desnutridos menores de 1 año de edad, se estudiaron 80 niños ingresados en el Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente "Dr. Ángel Arturo Aballí", entre abril de 1996 y marzo de 1997. Se observó una disminución significativa de la incidencia y gravedad de las intercorrientes infecciosas, después del empleo de inmunomoduladores. Esta reducción se manifestó con mayor intensidad cuando se combinaron varios de ellos. Se obtuvo un incremento conjunto del índice ponderal y del área tímica al concluir la terapéutica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con factor de transferencia y biomodulina T. De los resultados de este estudio se deriva la importancia de incluir a los inmunomoduladores en el arsenal terapéutico de los niños desnutridos.

*Descriptor DeCS:* ADYUVANTES INMUNOLOGICOS/uso terapéutico; TRASTORNOS NUTRICIONALES/quimioterapia; LEVAMISOL/uso terapéutico.

La desnutrición es una de las enfermedades más comunes en países en vías de desarrollo. Se considera que existen más de 100 millones de niños des-

nutridos, los que tienen mayores probabilidades de morir mientras menor es su edad<sup>1</sup> y más severo su grado de malnutrición.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Pediatría.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Titular de Pediatría del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H). Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López".

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar de Imagenología del ISCM-H. Jefe del Departamento de Imagenología de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López".

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Nutrición en Salud Pública. Jefe de Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente "Dr. Ángel Arturo Aballí".

<sup>5</sup> Licenciada en Matemáticas-Estadísticas. Investigadora Agregada. Departamento de Crecimiento y Desarrollo de la Facultad "Julio Trigo López".

La frecuencia de las infecciones en los niños desnutridos, se atribuye principalmente a un déficit de la inmunidad celular. Estas infecciones repetidas no sólo profundizan y agravan su estado nutricional, sino que también incrementan su mortalidad.<sup>3</sup> Durante la desnutrición se produce una involución tímica, proporcional a la severidad de ella, que ocasiona un desbalance inmunológico el cual se manifiesta clínicamente por la aparición, persistencia o recurrencia de cuadros infecciosos.<sup>4-8</sup>

En Cuba con el desarrollo creciente de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica, se han comenzado a producir inmunomoduladores como: factor de transferencia (FT) y biomodulina T (BMT). Como en la desnutrición el déficit inmunológico es predominantemente celular, nos decidimos a utilizar inmunomoduladores en niños desnutridos menores de 1 año de edad y explorar la frecuencia y gravedad de las infecciones, el estado nutricional y tamaño del timo, antes de un ciclo de tratamiento con estos agentes y después de él.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, en el que se valoró como población a todo niño desnutrido menor de 1 año de edad, ingresado en el Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente "Dr. Ángel Arturo Aballí", desde abril de 1996 hasta marzo de 1997.

Se dividieron los pacientes en 3 grupos. Un primer grupo de 20 pacientes, en el cual se aplicó terapia inmunoestimulante con FT y levamisol. Un segundo grupo de 20 pacientes en el que se utilizó BMT y levamisol. Los desnutridos de estos 2 grupos se asignaron al azar. Un tercer grupo de 40 pacientes tratados con levamisol, y éstos fueron seleccionados por cuestiones

de ética, entre los desnutridos ingresados con anterioridad a la fecha de inicio de este estudio, por ser ésta la terapia inmunoestimulante que se utilizaba en aquel momento por el Servicio. Además todos los pacientes recibieron un suplemento diario de cinc.

Para caracterizar el criterio del desnutrido infectado, se aplicó una escala de puntaje utilizada por el Servicio basada en: factores de riesgo, criterios clínicos y analíticos. El criterio de incursión en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), fue siempre que el desnutrido se hallara en etapa de descompensación.

A todos los niños se les realizaron mediciones antropométricas de peso y talla, ultrasonografía de timo, antes, durante y después del tratamiento. La ultrasonografía tímica, no se pudo emplear en el tercer grupo de pacientes, por ser ésta una técnica novedosa de reciente aplicación en Cuba.

El modo de utilización de los inmunomoduladores fue el siguiente: FT, dosis de 2 U/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día, 3 veces por semana en las 2 primeras semanas, manteniendo una dosis semanal, hasta completar un ciclo de 6 a 10 semanas, por vía subcutánea. La BMT: dosis de 6 mg/semana, en 2 a 3 subdosis semanales, durante 6 a 10 semanas, vía subcutánea; levamisol: dosis de 2,5 mg/kg/día, 3 veces por semana, de 6 a 10 semanas, vía oral; sulfato de cinc: 2 mg de cinc elemental/kg/día.

Los métodos estadísticos que se utilizaron fueron la prueba de homogeneidad, chi cuadrado y las pruebas de comparación de medias de t de Student para muestras independientes y para muestras pareadas.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se destaca el predominio en todos los grupos, de los desnutridos menores de 6 meses de edad (77,5 %).

TABLA 1. *Pacientes según grupo y edad en meses*

Edad (meses)	Grupo		FT+ levamisol		BMT + Levamisol		Levamisol		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-5	16	80	14	70	32	80	62	77,5		
6-11	4	20	6	30	8	20	18	22,5		
Total	20	25	20	25	40	50	80	100		

$\chi^2 = 0,86022$ ; gL = 2;  $p = 0,6504$

En la tabla 2 se aprecia una disminución de la incidencia de intercorrientes infecciosas, clínica y estadísticamente significativa ( $p < 0,0014$ ), después de aplicar la terapia inmunomoduladora. En el primer grupo, antes del tratamiento el 100 % de los pacientes se encontraba infectado y después de él la cifra disminuyó hasta el 5 %. Resultados similares se obtuvieron en el segundo grupo de pacientes. En el tercer grupo, se logró disminuir esta incidencia en más del 50 %.

En la tabla 3 vemos cómo antes del tratamiento, en todos los grupos se registraban incursiones a la UTI. Después del empleo de inmunomoduladores se

observó una reducción en la gravedad de las infecciones; sólo necesitaron traslado a la UTI el 10 % de los pacientes tratados con levamisol y cinc. En el resto de los grupos no se reportaron incursiones a la UTI.

En las tablas 4 y 5 se evidencia un incremento estadísticamente significativo del índice ponderal y del área tímica, respectivamente, después de aplicar inmunomoduladores en los 2 primeros grupos de pacientes tratados. No se apreciaron diferencias significativas entre éstos. Al analizar los resultados de ambos grupos, se obtuvo una mayor significación estadística ( $p = 0,000$ ).

TABLA 2. *Intercorrientes infecciosas según grupo, antes del uso de inmunomoduladores y después de éstos*

Grupo Intercorrientes infecciosas	FT + levamisol		BMT + levamisol		Levamisol		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Antes	20	100	16	80,0	33	82,5	69	86,3
Después	1	5,0	2	10,0	17	42,5	20	25,0

$\chi^2 = 13,20000$ ; gL = 2;  $p = 0,0014$

TABLA 3. *Incursiones a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) según grupo antes del uso de inmunomoduladores y después de ellos*

Grupo UCI	FT		BMT		Levamisol		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Antes	8	40	1	5	17	42,5	26	32,5
Después	0	0	0	0	4	10	4	5

TABLA 4. Pruebas de comparación de medias pareadas para índice ponderal, antes del empleo de inmunomoduladores y después de éstos según grupo

IP Grupo	Antes			Después			DM	Valores estadísticos	
	X	%	DS	X	%	DS		T	P
FT + levamisol	74,09	11,91		78,56	10,96		+ 4,97	-2,97	0,008
BMT + levamisol	78,41	5,88		82,72	6,21		+ 4,30	-3,03	0,007
Ambos grupos	74,39	15,17		78,67	15,44		+ 4,28	-4,28	0,000

X: Media.

DS: Desviación estándar.

DM: Diferencia media.

T: Valor de t.

P: Probabilidad.

TABLA 5. Pruebas de comparación de medias pareadas para área tímica (AT) antes del empleo de inmunomoduladores y después de él

AT Grupo	Antes		Después		DM	Valores estadísticos	
	X mm <sup>2</sup>	DS	X mm <sup>2</sup>	DS		T	P
FT +levamisol	473,35	216,36	873,40	271,21	+ 400,05	- 6,60	0,000
BMT +levamisol	464,70	285,88	761,00	359,09	+ 296,30	-3,84	0,001
Ambos grupos	469,02	250,28	817,20	319,21	+ 348,17	- 7,09	0,000

X: Media.

DS: Desviación estándar.

DM: Diferencia media.

T: Valor de t.

P: Probabilidad.

## DISCUSIÓN

El recién nacido y el lactante pequeño presentan una respuesta inmune no óptima, y son susceptibles a la adquisición de infecciones. Cuando la desnutrición aparece a estas edades, las probabilidades de infección son mayores.<sup>9</sup> Ésta representa un factor de riesgo que incrementa la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en el desnutrido.<sup>1</sup>

En nuestro estudio, primero que se realiza en Cuba en pacientes desnutridos, la combinación de varios inmunomoduladores, logró una reducción significativa de la frecuencia y gravedad de las intercorrientes infecciosas. Este hecho se justifica, pues su efecto lo ejercen sobre la rama celular de la inmunidad, pero por

mecanismos de acción diferentes,<sup>10-13</sup> lo cual potenciaría la respuesta inmune del desnutrido; por lo que se puede inferir que ayudarían a una más rápida recuperación inmunológica.

A pesar de reconocerse que en la desnutrición ocurre un déficit inmune, principalmente de tipo celular<sup>3,5,6</sup> y que en los últimos años se ha incrementado el empleo de inmunomoduladores en enfermedades que evolucionan con inmunodeficiencia,<sup>10,12,14,15</sup> son pocos los estudios que se han llevado en el mundo, con la utilización de inmunomoduladores en niños desnutridos.<sup>16</sup> Recordemos que la desnutrición representa un problema de salud de los países subdesarrollados<sup>1</sup> y dentro de éstos de sus capas más desfavorecidas, sin recursos para pagar este

tipo de terapia. A diferencia del nuestro que a pesar de ser un país subdesarrollado y bloqueado, es capaz de ofrecer una terapéutica como ésta, exclusiva de países del llamado Primer Mundo, en aras de mejorar el bienestar de su población infantil.

*Chevalier*,<sup>7</sup> estudió a un grupo de niños desnutridos bolivianos y comprobó que la recuperación de los parámetros antropométricos se alcanzaba en unas 5 semanas; sin embargo, la recuperación inmune basada en: estudios de subpoblaciones linfocitarias y ultrasonido de timo se lograba en 9 semanas. En un estudio posterior, al utilizar un suplemento diario de cinc como tratamiento inmunostimulante, redujo significativamente el tiempo de recuperación inmune.<sup>16</sup>

En nuestro estudio, el aumento del índice ponderal coincide con el experimentado por el área del timo. La deficiencia de la inmunidad celular en el desnutrido es bien conocida, pero la recuperación de la competencia inmune raramente se logra durante la etapa de recuperación nutricional, al producirse una

más rápida recuperación antropométrica que inmunológica.

Hoy en día la etapa de recuperación de la desnutrición, no debe ser vista sólo basada en la recuperación de peso y talla. Los egresos tempranos basados solamente en la mejoría nutricional, explican las recaídas frecuentes de los niños recuperados, porque aún se mantienen deprimidos inmunológicamente. Por lo que para impedir esta recaída es necesario recuperar los aspectos nutricionales de la malnutrición y también recuperar la función inmunológica, la que puede ser acelerada con el empleo de inmunomoduladores.<sup>4,7,16</sup>

Además no podemos olvidar que al obtener una más rápida recuperación inmunológica, disminuimos el costo hospitalario al reducir: permanencia hospitalaria, consumo de antibióticos y los traslados a UTI.

Por último, es importante destacar lo que representa contar con un método diagnóstico no invasivo, rápido, de fácil acceso y manejo, como lo es el ultrasonido de timo. Éste nos permite monitorear de manera indirecta la recuperación inmune del niño malnutrido.<sup>4,7,16,17</sup>

## SUMMARY

---

To assess the usefulness of immunomodulators in the treatment of under one-year old malnourished infants, 80 children, who had been admitted to the Nutritional Service of "Dr. Ángel Arturo Aballí" Teaching Pediatric Hospital from April 1996 to March 1997, were studied. A significant decrease in incidence and seriousness of infective affections was observed after using the immunomodulators. This reduction was remarkably higher when several of these substances were combined. An overall increase in both weighing factor and thymic area was reached. No significant difference was found between the group treated with Transfer Factor and the one treated with T Biomoduline. The results of this study stress the importance of including immunomodulators in the therapeutical arsenal for malnourished children.

*Subject headings:* ADJUVANTS IMMUNOLOGIC/ therapeutic use; NUTRITION DISORDERS/ drug therapy; LEVAMISOL/therapeutic use.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelleteir DL, Frongill EA, Schroeder DG, Habicht JP. Efectos de la malnutrición en la mortalidad de menores de 5 años en países en vías de desarrollo. *Bol Of Sanit Panam* 1996;120(5):425-31.
2. Schoeder DG, Brown KH, Brown KH. El estado nutricional como factor predictivo de la supervivencia infantil: síntesis de la asociación y cuantificación de su impacto nutricional. *Bol Of Sanit Panam* 1995;19(5):25-32.
3. Chandra RK. Numerical and functional deficiency in T helper cell in protein energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1989;51:126-32.
4. Wade S, Loening W, Coovadia HM, Smythe PM. Thymulin (ZA-FTS). Activity in protein-energy malnutrition: new evidence for interaction between malnutrition and infection and thymic function. *Am J Clin Nutr* 1988;47:305-11.
5. Parent G, Chevalier P, Zalles L, Sevilla M, Dhenin JM, et al. In vitro lymphocyte differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1988;48:335-42.
6. Jambon B. Thymulin (Facteur thymic serique) and Zinc contents of the thymus glands of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1988;48:335-42.
7. Chevalier P. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol* 1994;30:27-30.
8. Maire B. Absence of variation in Factor Thymique serique activity in moderately and severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1992;36:129-33.
9. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: present, knowledge and future direction. *Lancet* 1983;40:688-91.
10. Bardana EJ. Recent developments in immunomodulatory therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(4):423-37.
11. Kirkpatrick CV. Structural nature and functions of transfer Factor. *Am NY Acad Sci* 1993;23(685):362-8.
12. Rodríguez R. Biomodulina T. Múltiples usos. *Avances Méd Cuba* 1997;9:60-2.
13. Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. *Minerva Med* 1995;86(7-8):315-8.
14. Fagiolo V, Amador A, Borghesan F, Zamarchi R, Veronese ML, De-Silvestro G, et al. Immune dysfunction in the elderly: effects of thymic hormone administration on several in vivo and in vitro immune functions parameters. *Aging-Milano* 1990;2(4):347-55.
15. Funderberg HH, Pizza G. Transfer factor. *New frontiers. Prog Drug Res* 1994;42:309-10.
16. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effect of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res* 1995;40:85-92.
17. Jambon B, Ziegler O, Maire B, Hutin MF, Parent G, Fall M, et al. Inmunocompetencia y función hormonal linfocitaria del timo en el niño desnutrido. *Rev Chil Nutr* 1988;16:227-30.

Recibido: 24 de febrero de 1999. Aprobado: 30 de marzo de 1999.

Dr. *Oswaldo Mollineda Tocoronte*. Martí No. 564 entre Calzada de Bejucal y Gómez, barrio Azul, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana.