

Artículos originales

Hospital Pediátrico Docente "Ángel Arturo Aballí"

EFECTO DE LA BIOMODULINA T 1000 SOBRE EL TIMO EN NIÑOS CON INFECCIONES RECURRENTE

Dra. Leticia de la Caridad Christian López,¹ Lic. Román R. Rodríguez Marín,² Dr. Jesús Rabassa Pérez,³ Lic. Maritza Santamaría Lafargue,⁴ Lic. Juana María Romero del Sol⁵ y Lic. Enrique González Ross⁶

RESUMEN

El propósito de este estudio fue conocer el efecto de la Biomodulina T con B12 (1 000) en niños con infecciones recurrentes con una marcada disminución del área tímica ($X= 520,38 \pm 187,74 \text{ mm}^2$) medida por ecografía. Para ello se estudiaron un total de 104 niños eutróficos, 51 varones y 53 hembras, entre 8 meses y 6 años de edad. Se realizó valoración antropométrica y se les midió el área tímica por ecografía antes de culminado el tratamiento y después de él. La Biomodulina T 1 000 se administró a 34 pacientes con periodicidad semanal, durante 16 semanas, y se logró la disminución de las infecciones recurrentes y aumento del área tímica a $X= 907,35 \pm 268,0 \text{ mm}^2$. Se obtuvieron mejores resultados con el uso de esta droga en los parámetros estudiados que con el uso del levamisol (70 niños).

Descriptores DeCS: ANTIBIOTICOS/uso terapéutico; NIÑO; ULTRASONOGRAFIA; MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA.

A pesar de los avances alcanzados en la antibioticoterapia, las maniobras de reanimación y otros productos empleados, las infecciones recurrentes aún presentan elevada morbilidad y es necesario invertir

cuantiosos recursos por parte de nuestro sistema de salud.¹

Entre las causas que provocan estas infecciones se hallan los defectos en la inmunidad, producto de inmunodeficiencias

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Pediátrico Docente "Ángel A. Aballí".

² Licenciado en Bioquímica. Director del Laboratorio de Biomoduladores.

³ Especialista de II Grado en Imagenología. Jefe del Departamento de Medios Diagnósticos. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo".

⁴ Licenciada en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Pediátrico Docente "Ángel A. Aballí".

⁵ Investigadora Agregada. Departamento de Crecimiento y Desarrollo. Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo".

⁶ Licenciado en Química. Investigador Agregado. Laboratorio de Biomoduladores.

primarias o secundarias, en los cuales se hace necesario un diagnóstico precoz y el uso de terapéutica inmunoestimulante, para la restauración de las defensas orgánicas.²⁻⁴

Entre los productos usados con este fin se encuentra la Biomodulina T con B12 (1 000), obtenida a partir de timo de ternera, con la cual se han obtenido magníficos resultados en el tratamiento de pacientes geriátricos con infecciones recidivantes y en pacientes adultos afectados de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, etc.⁵ Estos resultados motivaron la utilización por primera vez en Cuba, de la Biomodulina T 1 000 en niños con infecciones recurrentes y con hipoplasia tímica primaria o atrofia tímica secundaria a las múltiples infecciones, estrés, entre otras causas, determinadas por ecografía tímica. Se compararon sus efectos con el levamisol, inmunoestimulante habitualmente utilizado en Cuba.⁶

MÉTODOS

Se estudiaron un total de 104 niños (51 varones y 53 hembras), que acudieron a la consulta de Inmunología por presentar infecciones recurrentes respiratorias, digestivas, en la piel, etc., en las edades entre 8 meses y 6 años, en el período comprendido de mayo de 1996 a mayo de 1997. Todos los niños se valoraron antropométricamente como eutróficos y no habían consumido esteroides 45 días anteriores al estudio, por los efectos directos que tienen sobre el timo la desnutrición y los esteroides.^{7,8}

A todos los niños se les realizó examen físico exhaustivo, se midió el peso (P) y la talla (T), según las normas del Programa Biológico Internacional⁹ antes de culminado el tratamiento inmunoestimulante empleado y después de éste. Se clasificaron a los pacientes de acuerdo con las curvas de valoración nutricional.¹⁰

Ecografía tímica. El área tímica se midió por ecografía mediastinal, con la utilización de un equipo móvil de tiempo real SAI 30A

de la marca Toshiba, con transductor pediátrico de 5 mHz lineal. Para determinar el índice de masa tímica, se calculó el área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos tímicos entre el borde superior de la segunda costilla y el borde inferior de la cuarta costilla, a ambos lados del esternón.⁷ Se midió esta área antes de administrada la inmunoterapia y después de ella. El valor de referencia normal del área tímica obtenida en 50 niños controles fue de $1\,289\text{ mm}^2 \pm 265\text{ mm}^2$.

Se agruparon a los pacientes según el tratamiento inmunoestimulante empleado: Grupo 1 (n=70): levamisol en dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal, una vez por semana durante 16 semanas, por vía oral. Grupo 2 (n=34): biomodulina T 1 000 en dosis de 6 mg semanales por 8 semanas, a continuación 3 mg semanales por 8 semanas, vía intramuscular.

Cálculo estadístico. Se compararon las medias y desviaciones estándares entre los grupos estudiados; la prueba de chi cuadrado para las tablas de contingencia. Pruebas de homogeneidad de varianzas. Para ello se utilizaron los sistemas utilitarios Fox base profesional (Foxpro 2.6) y SpssPc (Statistical package for social Sciences).

RESULTADOS

Con respecto a los grupos estudiados se encontró homogeneidad en relación con el sexo, edad y manifestaciones clínicas. El mayor número de pacientes tenía entre 8 meses y 2 años de edad. Los motivos de consulta más frecuentes fueron las infecciones respiratorias altas recurrentes (50,0 %), la enfermedad diarreica crónica (17,7 %) y el asma bronquial (13,4 %).

El área tímica inicial fue mayor en el Grupo 1, sobre todo a expensas del lóbulo derecho (tabla 1); sin embargo, al culminar el tratamiento en ambos grupos las dimensiones de ambos lóbulos tímicos y el área total eran similares en ambos grupos (fig.1). El índice de incremento de las áreas tímicas fue sig-

nificativamente mayor en el Grupo 2 con respecto al Grupo 1, como se observa en la figura 2.

En ambos grupos estudiados se logró un aumento del índice ponderal, aunque no se demostraron diferencias en el comportamiento de esta variable entre los grupos (tabla 2).

No sufrieron ninguna reacción adversa los niños tratados con Biomodulina T 1 000 (Grupo 2); sólo 3 niños tratados con leva-

misol presentaron anorexia e insomnio el día en que se administró el medicamento, pero no se requirió la suspensión de él.

Las infecciones recidivantes disminuyeron en ambos grupos; la Biomodulina T 1 000 fue efectiva en el 86 % de los pacientes al eliminar la recurrencia de las infecciones. En el Grupo 2 no disminuyó el área tímica en los enfermos que presentaron infecciones durante el transcurso de la inmunoterapia, como ocurrió en el Grupo 1, según se observa en la figura 3.

TABLA 1. Valores de las dimensiones tímicas antes del tratamiento en los grupos estudiados (mm)

Área	Grupo 1	p	Grupo 2
Lóbulo izquierdo X +/-DS	401,61 ± 179,17	*	313,82 ± 134,69
Lóbulo derecho Xx/-DS	379,85 ± 187,23	**	206-55 ± 131,38
Total X ± DS	781,37 ± 292,91	**	520,38 ± 187,74

*Sig.p<0,005

** Sig. p < 0,001.

TABLA 2. Valores del índice ponderal antes del tratamiento y después de él

Grupos	Índice ponderal (Inicial) X ± DE	p	Índice ponderal (Final) X ± DE
1 N=70	17,22 ± 1,91	ns	18,05 ± 3,08
2 N=34	17,49 ± 1,70	ns	18,40 ± 2,30

ns=no significativo. P<0,005.

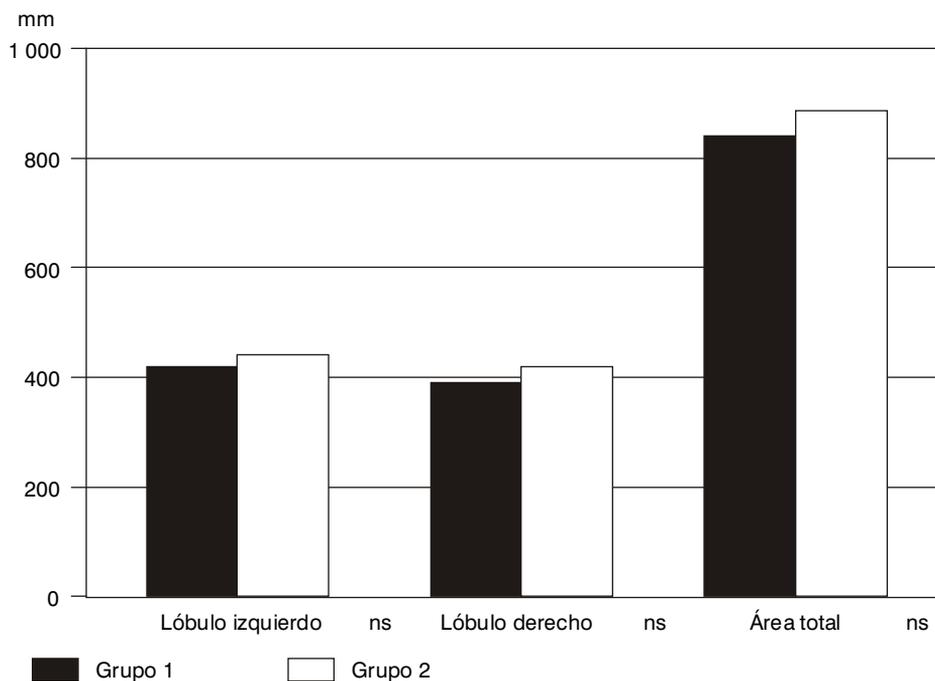


FIG. 1. Valores de las dimensiones tímicas después del tratamiento (mm).

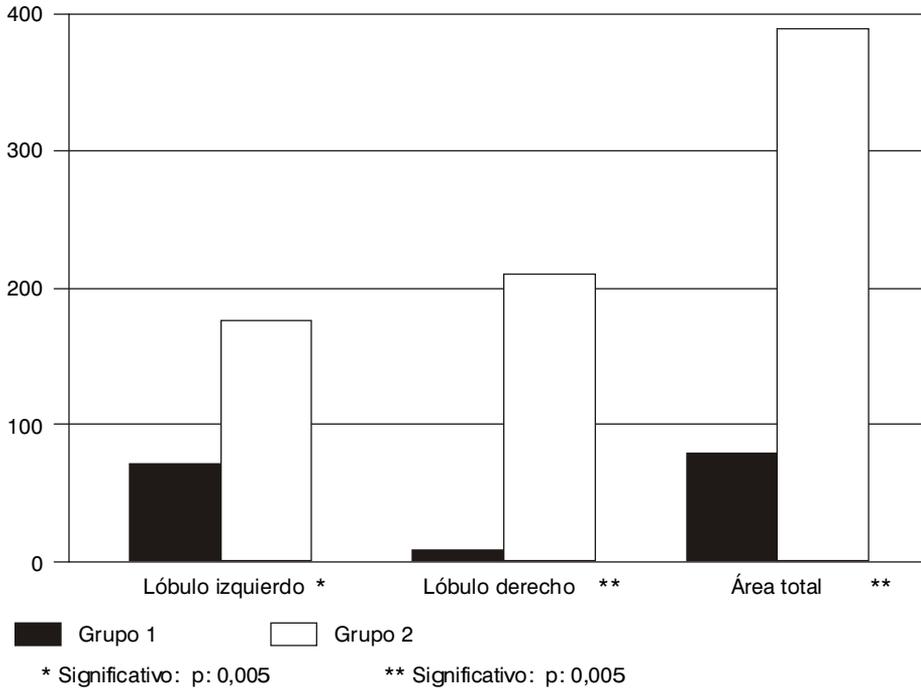


FIG. 2. Valores del índice de incremento de las dimensiones tímicas posteriores al tratamiento (mm).

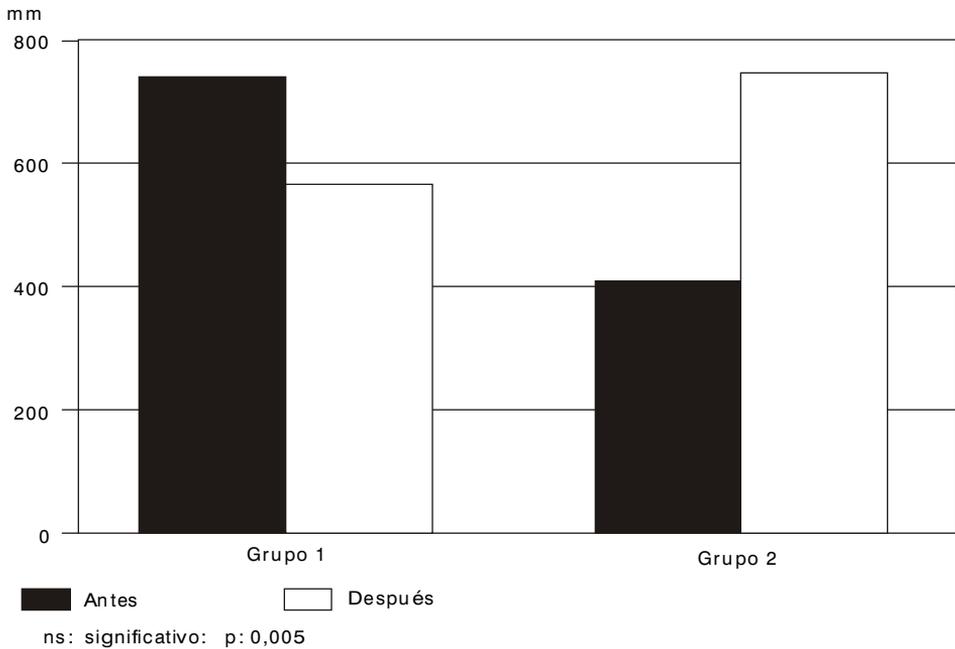


FIG. 3. Valores de las áreas tímicas en niños con infecciones recurrentes (mm).

DISCUSIÓN

Los casos estudiados en un porcentaje elevado tenían entre 8 meses y 2 años de edad, esto se explica por la inmadurez del sistema inmune en los primeros años de vida y porque el 95 % de los pacientes con inmunodeficiencia era de causa congénita.²

El timo como órgano central de la inmadurez celular, es el encargado de la maduración y diferenciación de los linfocitos T, células que posteriormente intervienen en funciones importantes de inmunorregulación, en la defensa del organismo frente a las infecciones de virus, hongos, parásitos y células cancerígenas². Es por ello que la medición de esta glándula por ecografía ha permitido evaluar de forma indirecta la competencia de la inmunidad celular.^{7,11,12}

En nuestra evaluación inicial del tamaño del timo en los grupos estudiados, todos los niños mostraron siluetas tímicas inferiores a los valores obtenidos en el grupo control, lo que nos permite afirmar que nuestros pacientes presentaban hipoplasias tímicas o atrofas de este órgano secundaria a infecciones, no obstante excluimos del estudio a todos los pacientes no eutróficos o que hubieran consumido esteroides, pues como sabemos la malnutrición por defecto, el consumo de esteroides, estrés emocional y las infecciones provocan cambios en esta glándula.^{8,12-14}. La involución tímica trae como resultado un aumento de linfocitos inmaduros (CD1a), una disminución de los linfocitos T efectores maduros (CD3), un ligero incremento en el porcentaje de linfocitos T citotóxicos-supresores (CD8), que disminuyen la proporción CD4/CD8.^{7,12,13}

Los productos tímicos como la timosina $\alpha 1$, THF (factor tímico humoral), thimulina, etc., han sido ampliamente usados en estudios clínicos en pacientes con infecciones recidivantes y cáncer, ya que promueven la maduración, la actividad de

los linfocitos T y la liberación por estas células de IL1, IL2, IL6, IL7, GM-CSF y otras.²⁻⁴ En Cuba se ha utilizado la Biomodulina T 1 000, producto obtenido a partir de extractos tímicos en pacientes geriátricos con infecciones recidivantes y en pacientes adultos afectados de esclerosis múltiple y artritis reumatoide.⁵

No tenemos referencia de su uso en niños y menos aún del efecto de esta droga sobre el timo. Por el contrario el levamisol es la droga habitualmente usada como inmunoestimulante en nuestro país,⁶ por sus reconocidas propiedades de incremento en linfocitos T, de la proliferación celular frente a antígenos y mitógenos, producción de linfoquinas y mejora de la actividad fagocitaria con inclusión de la migración, quimiotaxis, actividad del receptor del complemento y de anticuerpo, adherencia, fagocitosis, reducción de NBT y actividad peroxidasa.^{3,4,15}

Nuestros resultados indican que con el uso de la Biomodulina T y el levamisol, se logra un aumento sustancial de la masa del timo, y se logra por tanto una disminución de los linfocitos T inmaduros y un aumento de los linfocitos T maduros, como un equivalente *in vivo* de los resultados obtenidos por Parent y colaboradores.¹⁶ utilizando Timulina (Zn-FTS). De la misma forma Chevalier y colaboradores demostraron que en niños con malnutrición proteicoenergética severa, con la suplementación diaria de cinc, se logró una recuperación más rápida de la masa tímica que en niños controles.^{17,18}

Al comparar el efecto sobre el timo en nuestro estudio observamos que los pacientes del Grupo 2 presentaban al inicio un área tímica significativamente inferior que el Grupo 1, al final del tratamiento se lograron áreas tímicas similares en ambos grupos, como resultado de que en el Grupo 2 el índice de incremento fue muy superior

como se observa en la figura 2, sobre todo a expensas del lóbulo derecho.

Esto indica que con el uso de la hormona tímica se logra una mayor recuperación de la masa tímica en niños con atrofia o hipoplasia tímica que con el uso del levamisol. Durante un proceso infeccioso que se produzca en el organismo, se estimula el eje hipotálamo-hipofisario con aumento de la liberación de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales, éstos activan el proceso de muerte celular programada o apoptosis en linfocitos intratímicos, y hacen que este órgano se convierta finalmente en tejido fibroso;⁸ la Biomodulina T según nuestros resultados evita los efectos deletéreos que se producen en el timo durante la activación de este mecanismo y se logra incluso que se produzca un aumento del área tímica a pesar del proceso infeccioso, no ocurre lo mismo en los casos tratados con levamisol.

Las descripciones más amplias acerca de la interrelación entre las medidas antropométricas y el área tímica por ecografía han sido realizadas por *Chevalier* y colaboradores^{7,12,17,18} en niños malnutridos por defecto. No tenemos referencia de haber sido descritas en niños eutróficos con infecciones recurrentes; en nuestro estudio ocurrió una recuperación de las reservas orgánicas en ambos grupos,

demostrado por el aumento del índice ponderal y no se encontró correlación entre la recuperación de la masa tímica y el índice ponderal, como se describe en niños desnutridos,^{12,17-20} aunque estudios posteriores pueden ser necesarios para analizar otras medidas antropométricas como el pliegue tricípital, circunferencia media del brazo, etcétera.

En ninguno de los casos tratados con Biomodulina T 1 000, se presentaron reacciones adversas, y fue la efectividad en la disminución de las infecciones recurrentes del 86 %, resultados similares a los obtenidos con su uso en pacientes adultos afectados de esclerosis múltiple (83 %) y en pacientes geriátricos con infecciones recidivantes (97 %).⁵

Esto nos permite afirmar que con el uso de la Biomodulina T 1 000 en niños con infecciones recurrentes, se logró una mayor recuperación de la masa tímica, con el consiguiente aumento del número de linfocitos T maduros (CD3) y disminución de los linfocitos T inmaduros (CD 1a), 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.

SUMMARY

The aim of present study was to know the effect of Biomodulin T 1000 in combination with vitamin B₁₂(1000) in children presenting with recurrent infections and a significant decrease of thymic area ($X=520,38 \pm 187,74 \text{ mm}^2$) measured by echography. That's why we studied a total of 104 euphoric children, 51 boys and 53 girls, from 8 months to 6 years old. Anthropometric assessment was made and thymic area was measured by echography, before culminate treatment and after it. Biomodulin T 1000 was given to 34 patients with a weekly periodicity, for 16 weeks, and we found a decrease of recurrent infections and a increase of thymic area ($X= 907,35 \pm 268,0 \text{ mm}^2$). Better results were obtained using this drug in study parameters than using Levamisol (70 children).

Subject headings: ANTIBIOTICS/therapeutic use; CHILD; ULTRASONOGRAPHY; BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torre EG de la, Conetti EF, González JV, Gutiérrez JA, Jordán RR. *Pediatría* 2. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1996:1-13 (Colección Pediátrica).
2. Stites DP, Iterr A. *Inmunología básica y clínica*. México, DF: El Manual Moderno, 1993:250-3.
3. Hadden JV. *Immunoestimulants*. *Immunol Today* 1993;14:275-80.
4. Hadden J, Kishimoto T. *Introduction in immunopharmacology*. *Immunol Today* 1993;14:242-4.
5. Rodríguez RR. *Biomodulina T múltiples usos*. *Avan Med* 1997;4(9):60-2.
6. Inclán GV, Bernal BC, Valle M del, Martínez MS, Macías CA. *Factor de transferencia y levamisol. Evaluación clínica e inmunológica en niños con infecciones respiratorias recurrentes*. *Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemoter* 1991;2:93-7.
7. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. *Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition*. *J Nutr Immunol* 1994;3:26-39.
8. Khansari D, Murgo A, Faith E. *Effects of stress on the immune system*. *Immunol Today* 1990;11:173-5.
9. Weiner JS, Lourie JA. *Human biological. A guide to field methods International Biological Programme*. Oxford: Blackwell Scientific, 1969 (Handbook; No. 9).
10. Esquivel M, Rubi A. *Curvas nacionales de peso para la talla*. *Rev Cubana Pediatr* 1984;56:701-21.
11. Adam EI, Ignotus PI. *Sonography of the thymus in healthy children. Frequency of visualization and appearance*. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:153-5.
12. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Edgar S, Belmonte G, Parent G. *Rehabilitation immunonutritionnelle d'enfants atteints de malnutrition severe*. *Cahiers Sante* 1996;6:201-8.
13. García C, Quiler JJ, Echevarría JJ, Salaregui J, Segovia C. *Hiperplasia tímica de Rebote*. *Radiology* 1997;39:343-6.
14. Rován J, Moening JR, Bussar PA. *Glucocorticoid therapy for Myasthenia Gravis resulting in resorption of the thymus*. *J Oral Max Surg* 1995;53:1091-6.
15. Chirigos MA. *Immunomodulators: current and future development and application*. *Thymus* 1992;19(Supl 1):s7-s20.
16. Parent G, Chevalier F, Zalles L, Sevilla R, Bustos 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* 1994;60:274-8.
17. Chevalier P, Sevilla R, Zalles SE, Belmonte G. *Effects of Zinc supplementation on nutritional immunodeficiency*. *Nutr Res* 1996;16:369-79.
18. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Belmonte G, Sejas E. *Immunostimulating effect of zinc supplements during recovery of severely malnourished children. Therapeutic uses of traces elements*. New York: Plenum, 1996:177-9.
19. Chevalier P, Delpeuch G, Marie B. *Le complexe «malnutrition infection premier probleme de Sante publique chez les populations defavorisees»*. *Med Mal* 1996;26:366-70.
20. Chevalier P. *Malnutrition et systeme immunitaire*. *Recherche* 1997;(Jan):38-40.

Recibido: 17 de marzo de 1998. Aprobado: 16 de octubre de 1998.

Dra. *Leticia de la Caridad Christian López*, Hospital Pediátrico Docente "Ángel A. Aballí". Calzada de Bejucal km 7 ½, municipio Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.