

Esquema de tratamiento con Biomodulina T para la hipoplasia del timo pediátrica, asociada o no a inmunodeficiencia.

Autor principal: Odalis M. de la Guardia Peña. Médico Especialista II grado en Inmunología, Master Investigadora y Profesora Auxiliar, IHI.

1. Consuelo Macías. Médico Especialista II grado. DrC. IHI
2. Vianed Marsán Suárez. Médico Especialista II grado. DrC. IHI
3. Yenisey Triana Marrero. Médico Especialista I grado. IHI
4. Yamila Adams Villalón. Médico Especialista II grado. IHI
5. Katia Rodríguez Gutiérrez. Médico Especialista II grado. Hospital Pediátrico Angel Arturo Aballi
6. Onasis Reyes Caballero. Médico Especialista I grado. IHI
7. Laura Ruiz Villegas. Licenciada en Biología. Coordinadora Investigaciones Clínicas. IHI.
8. Mary Carmen Reyes Zamora. Médico especialista de 1er grado en MGI Inmunología. Máster en Ensayos Clínicos. BioCen
9. Alexis Labrada Rosado. Investigador Titular. BioCen
10. Ada Arce Hernández. Licenciada Bioquímica. Investigadora Auxiliar IHI
11. Yamila Junco González. Técnico en Laboratorio Clínico. IHI
12. Minerva Tam Rey. Licenciada en Tecnología de la Salud. IHI
13. Ana Simón Pita. Licenciada en Tecnología de la Salud. IHI
14. Yaquima Hernández Rego. Licenciada en Tecnología de la Salud. IHI
15. Maydelin Miguel Morales. Licenciada Bioquímica. IHI
16. Concepción Insua Arregui. Médico Especialista II grado. Hospital William Soler.
17. Dr. Jesús Salim Burón. Médico Especialista I grado. Hospital William Soler.

RESUMEN

La Hipoplasia Tímica constituye una enfermedad por inmunodeficiencia que no cuenta hasta la fecha con una terapia registrada en Cuba. Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la Biomodulina T en pacientes pediátricos con Hipoplasia del Timo y manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia, asociada o no a inmunodeficiencia celular, se diseñó un ensayo clínico Fase III multicéntrico, no controlado, en niños con Hipoplasia Tímica con edades entre 1 y 5 años. El ensayo se realizó en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), incluyendo 60 pacientes, divididos en dos subgrupos. El subgrupo I tuvo 44 pacientes con Hipoplasia Tímica no asociada a inmunodeficiencia celular y el Subgrupo II tuvo 16 pacientes con Hipoplasia Tímica asociada a inmunodeficiencia celular. Todos los pacientes recibieron tratamiento con Biomodulina T por vía IM con un primer ciclo de tratamiento por 4 semanas, un período de descanso de 4 semanas, un segundo ciclo de 4 semanas, seguido nuevamente de un descanso de 4 semanas. Las dosis de uno, dos o tres bbo por semana serán diferenciadas, según, el grado de Hipoplasia y el subgrupo a

que pertenece el paciente. Luego de este tiempo, los pacientes en los que el Timo no alcanzó su tamaño normal, recibieron un tercer ciclo de un bbo IM semanal por 8 semanas, seguido de un descanso de 8 semanas. Se siguió a los pacientes en consulta cada 8 semanas, por 32 semanas. Se evaluó como variable principal de respuesta el área tímica medida por ultrasonografía. Como variables secundarias se consideraron todo lo relacionado con las infecciones, el estado nutricional, las subpoblaciones linfocitarias y la calidad de vida por cuestionario realizado a los padres. Se evaluó la seguridad de la vacuna a través de la identificación y clasificación de eventos adversos. En este trabajo solamente presentamos el esquema de tratamiento y algunas variables que avalaron el éxito de su aplicación.

Introducción.

El tamaño del Timo, así como su crecimiento, ha sido motivo de varios estudios, que lo han relacionado a la nutrición prenatal,¹ al peso del niño al nacer² y más frecuentemente a la lactancia materna.^{2, 3, 4} El Timo crece de manera natural solamente en el primer año de vida, fundamentalmente en los primeros 4 a 6 meses,⁵ en estrecha relación con la lactancia materna. Otros estudios han apoyado esta observación.^{6, 7}

Atendiendo a que el Timo es el sitio primario en que los linfocitos T se diferencian y se vuelven funcionalmente competentes, la ausencia o Hipoplasia del Timo resultaría en la ausencia de linfocitos T y, por tanto, produciría una inmunodeficiencia profunda que amenaza la vida del individuo.

Los hallazgos clínicos de inmunodeficiencia se relacionan con el grado de deficiencia y con el sistema particular que se encuentra funcionando de manera incorrecta. Los pacientes que sufren una inmunidad celular defectuosa son susceptibles a infecciones virales, micóticas y protozoarias que se pueden presentar como neumonía o infección crónica de la piel y membranas mucosas o de otros órganos.⁸ Constituye un hecho es que niños con Timo pequeño se comportan clínicamente como inmunodeficientes.

En correspondencia con la función del Timo, los niños con Hipoplasia de este órgano pueden sufrir inmunodeficiencia celular. Actualmente la medición del área tímica, constituye una herramienta en la práctica clínica de la inmunología pediátrica.^{9,10,11,12} Estudios han evidenciado un rango de normalidad del área de la silueta tímica entre 1010,6 – 1425,4 mm² o sea $1\ 218 \pm 207,4$ mm². Por debajo y por encima de estos valores se hablaría de Hipoplasia e Hiperplasia respectivamente.¹³

La Hipoplasia Tímica ha sido reportada como un hallazgo asociado a diversas enfermedades, como la condrodiasplasia punctata,¹⁴ el Síndrome de Ellis-van Creveld,¹⁵ en exposición prenatal al etanol¹⁶ y en casos de Inmunodeficiencia

Además de estos reportes, se encuentra muy poco en la literatura, en relación a estudios de prevalencia e incidencia del resto de las Hipoplasias Tímicas en el mundo y su tratamiento.

En el Anuario estadístico de salud de Cuba no se recogen datos de incidencia/prevalencia de Hipoplasia Tímica. En el IHI, centro rector de la Inmunología clínica en el país, y que constituye el sitio principal donde se propone realizar esta investigación; en un año calendario (Octubre 2015/Octubre 2016), en las consultas de inmunología pediátricas se atendieron un total de 3283 pacientes. De ellos 105 casos fueron diagnosticados con la entidad, dentro de los cuales, el mayor número presentaban la Hipoplasia Tímica no asociada a inmunodeficiencia celular. Si se asume que en su conjunto el resto de los servicios de Inmunología del país, diagnostiquen la misma cifra, se pudiera estimar alrededor de 200 pacientes por año en Cuba.

La Hipoplasia Tímica, aunque no es una entidad de alta incidencia/prevalencia, constituye una afección de importante impacto social. Tiene grandes repercusiones para los niños que la padecen, sus familiares y el sistema de salud, por las infecciones recurrentes que sufren estos pacientes, con los gastos que estas ocasionan en tratamientos, antibióticos, y estadía hospitalaria, siendo en muchos casos enfermedades graves que pueden poner en riesgo la vida de estos niños. Si bien hay consenso en la literatura en relación a lo que se refiere al área normal del Timo de 1000 mm², por debajo de la cual plantear el diagnóstico de Hipoplasia,^{13, 18} la sub- clasificación de esta, ha sido establecida de manera diferente por varios autores. Christian y colaboradores en virtud de los valores de referencia obtenidos por el grupo de Chevalier en Bolivia de 700 mm² computadorizado a partir del valor de normalidad de 350 mm² para un lóbulo^{19, 20} y por valores obtenidos por ellos en 50 niños controles (eutróficos, sin infecciones y con huella a la vacuna BCG), han planteado la sub-clasificación de deficiente severo cuando área tímica menor de 700 mm² y deficiente moderado cuando el área tímica está entre 700 mm² y 1 000 mm².²¹

Durante varios años de trabajo del IHI, los especialistas han diferenciado el tratamiento de las Hipoplasias según el área del Timo, de una manera más específica aún.

Considerando Hipoplasia Severa cuando el área tímica es menor de 500 mm²; Hipoplasia Moderada cuando el área se encuentra entre 500 y 799 mm² e Hipoplasia Leve cuando se encuentra entre 800 y 999 mm².

La restauración de la inmunidad con extractos tímicos se evaluó experimentalmente tan pronto como en 1896. Pero sólo a partir de los años setenta del siglo XX, fue que se realizaron experimentos con factores tímicos bien definidos. Actualmente existen varios productos similares en el mundo. El más ampliamente usado es Thymomodulin o Timomodulina. Se trata de un

polipéptido hormonal obtenido de un lisado ácido del timo de becerro. Es un medicamento aprobado en Italia, y se utiliza en Europa. Entre sus efectos se han citado la modulación del fenotipo y maduración funcional de timocitos humanos y células B. Aumenta expresión de marcadores de células T maduras en bazo y precursores de linfocitos T. Normaliza la proporción CD4/CD8 e incrementa la liberación de citocinas liberadas por células mononucleares.²²

Los ensayos en humanos han mostrado buenos resultados en una serie de afecciones que implican inmunodeficiencia o disfunción inmune, incluyendo infecciones, alergias respiratorias y alimentarias^{23, 24, 25, 26, 27} e inmunosupresión por quimio o radioterapia para neoplasias.^{28,29} Puede mejorar las funciones inmunológicas durante el envejecimiento.^{30,31}

Otro extracto tímico bovino llamado Thymostimulin, también ha sido usado para el tratamiento de niños con infecciones respiratorias recurrentes.³² La Timopentina es un pentapéptido sintético derivado de la timopoyetina, que se utiliza en el tratamiento de cáncer ginecológico, artritis reumatoide juvenil, inmunodeficiencias, dermatitis atópica y sarcoidosis.³³ Existen muchos otros reportes en la literatura, de otros extractos de Timo completos o fracciones purificadas como: Factor Humoral Tímico,³⁴ Thymopoeitin pentapeptide (TP-5),³⁵ Nonathymulin,³⁶ Thymus Peptide C, THYMEX-L, Timulina.³⁷

En el mundo y tampoco en Cuba se cuenta con una terapia registrada para el tratamiento de las Hipoplasias Tímicas. Por la experiencia empírica de inmunólogos del IHI y del Hospital "William Soler", en el año 2009 el CECMED, confirió al IHI la autorización de uso del producto Biomodulina T en pacientes pediátricos con diagnóstico clínico-inmunológico de inmunodeficiencia primaria con Hipoplasia Tímica.

La Biomodulina T es un producto de fabricación nacional, producido por el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). Con Número de Registro Sanitario: B-08-038-J05 y fecha de Inscripción: 22 de Mayo de 2008. Es un inmunomodulador biotecnológico, de procedencia totalmente natural, compuesto por fracciones específicas del Timo de naturaleza polipeptídica. Su acción principal consiste en estimular la producción de Linfocitos T y en robustecer la diferenciación de las células linfoblastoides del Timo. También tiene efecto antiinflamatorio.³⁸

Biomodulina T es útil en retardar numerosos procesos de la vejez y en la compensación del déficit inmunopático asociado. En modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica, Biomodulina T demostró un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida, así como inhibir la liberación del ácido araquidónico por los macrófagos. En el registro del producto, en el acápite indicaciones refiere, que es útil en estados que

presentan una disfunción inmunológica principalmente de tipo celular como Infecciones a repetición en el adulto mayor.³⁹

El objetivo del presente trabajo es presentar el esquema de tratamiento para la hipoplasia del timo usando Biomodulina T apoyado en el éxito de la terapia durante el ensayo clínico.

Desarrollo

El ensayo clínico se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, con última actualización en la 64^a Asamblea General, en Fortaleza, Brasil, octubre 2013,⁴⁰ y con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de los medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED).⁴¹

En pacientes con Hipoplasia Tímica los doctores Mollineda, Christiam, Rabasa y colaboradores del Hospital Ángel Arturo Aballí de la capital fueron los pioneros en el uso del producto en Cuba, presentando entre los años 1999 a 2007, algunos reportes en 15 pacientes pediátricos con Hipoplasia Tímica y enfermedades infecciosas recurrentes.^{42,43,44,45,46}

El primer reporte se trata de un estudio prospectivo, en niños desnutridos menores de un año de edad, ingresados en el Servicio de Nutrición del Hospital, 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 Factor de Transferencia y levamisol. Un segundo grupo de 20 pacientes en el que se utilizó Biomodulina T y levamisol. Los desnutridos de estos 2 grupos se asignaron al azar. Un tercer grupo, como control histórico, de 40 pacientes desnutridos ingresados con anterioridad a la fecha de inicio del estudio, que habían sido tratados solamente con levamisol, por ser ésta la terapia inmunoestimulante que se utilizaba en aquel momento por el Servicio.

En este tercer grupo no se contaba con ultrasonografía tímica, por ser ésta una técnica novedosa de reciente aplicación en Cuba en aquel momento. Los pacientes tratados con Biomodulina T, recibieron dosis de 6 mg/semana, en 2 a 3 subdosis semanales, durante 6 a 10 semanas. En este estudio, que fue el primero que se realiza en Cuba en pacientes desnutridos, con combinación de varios inmunomoduladores, se logró una reducción significativa de la frecuencia y gravedad de las intercorrientes infecciosas, y se evidenció un incremento estadísticamente significativo del índice ponderal y del área tímica, después de aplicar inmunomoduladores en los 2 primeros grupos de pacientes tratados, sin diferencias significativas entre éstos.

Los pacientes del grupo 2 (Biomodulina T) mostraron una media \pm desviación estándar de $464,70 \pm 285,88$ mm² de área tímica, antes del tratamiento y después de este $761,00 \pm 359,09$ mm². Es de destacar, que el 70% de estos pacientes, eran niños menores de 6 meses de edad. Incluso en edades tan tempranas, la Biomodulina T ha demostrado ser un medicamento seguro.⁸⁹

Posteriormente se estudiaron un total de 104 niños (51 varones y 53 hembras), que acudieron a la consulta de Inmunología por presentar infecciones recurrentes en las edades entre 8 meses y 6 años, en el período comprendido de mayo de 1996 a mayo de 1997. Se dividieron a los pacientes en dos grupos.

Los 70 pacientes del grupo 1, recibieron tratamiento con Levamisol a la dosis de 2.5 mg/kg de peso corporal por vía oral, una vez por semana durante 16 semanas de tratamiento. El grupo 2, estuvo constituido por 34, 16 pacientes que recibieron tratamiento con Biomodulina T en dosis de 6 mg/semanales por vía IM por espacio de 8 semanas y a continuación 3 mg/semana por vía IM durante 8 semanas más. El índice de incremento de las áreas tímicas fue significativamente mayor en el Grupo 2 con respecto al Grupo 1, indicando a decir de los autores, 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. En ninguno de los casos tratados con Biomodulina T, se presentaron reacciones adversas.⁹⁰

En un reporte posterior se estudiaron un total de 242 niños (117 varones y 125 hembras) eutróficos en las edades comprendidas entre 8 meses y 6 años de edad, que acudieron a la consulta de Inmunología en el período de Enero de 2001 a Mayo de 2004, por presentar infecciones recurrentes, con una marcada disminución del área tímica medida por ecografía (<1000 mm²). Se dividió la muestra en forma aleatorizada y controlada en tres grupos, a los que se les administró Levamisol, Biomodulina T IM y Biomodulina T sublingual, con una periodicidad semanal, durante 16 semanas. Los 70 pacientes tratados con Biomodulina T IM, usaron dosis de 6 mg semanales por 8 semanas continuando con 3 mg semanales por 8 semanas. Los pacientes del grupo 2 (Biomodulina T IM) mostraron una media \pm desviación estándar de 603,02 \pm 147,35 mm² de área tímica, antes del tratamiento y después de este 1003,62 \pm 211,03 mm². Los pacientes del grupo 3 (Biomodulina T sublingual) mostraron una media \pm desviación estándar de 533,78 \pm 126,44 mm² de área tímica, antes del tratamiento y después de este 880,05 \pm 250,35 mm². Se evidenció un incremento significativo de las dimensiones tímicas (>340 mm²) en estos dos grupos, al comparar con el grupo tratado con Levamisol.

Los pacientes tratados con Biomodulina T, en cualquiera de sus presentaciones, no presentaron reacciones adversas.⁹³ Inmunólogos del Hospital "William Soler", en conjunto con otros doctores del IHI; continúan estos trabajos, aunque sin publicar sus resultados, pero logrando un cúmulo de evidencias que llevan al otorgamiento por el CECMED en el año 2009, de la autorización de uso ya referida. Desde entonces el IHI atesora una gran experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con Hipoplasia Tímica, leve, moderada o severa, incluso pacientes con diagnóstico de síndrome de Di George.⁴⁷

En el año 2014 se publica el reporte de un caso de Hipoplasia Tímica severa en un niño con fibrosis quística, donde se utiliza Biomodulina T IM, desde los 4 meses de edad, con esquemas de dosis progresivas en ciclos de 4 semanas cada uno, con períodos de descanso inter ciclos de 4 semanas. Comienzan con medio bbo 3 veces/semana, después, medio bbo 2 veces por semana,

seguido de dos ciclos de medio bbo semanal por 4 semanas. Al cumplir el año de edad los ciclos son de 1bbo semanal por 4 semanas, separados por 4 semanas de descanso, hasta los 17 meses de edad, donde se suspende el tratamiento al alcanzar el timo un área normal.⁴⁸

Además podemos referirnos a datos aún no publicados, de un estudio multicéntrico, llevado a cabo por el Grupo Nacional de Inmunología (comunicación de la Dra. Consuelo Macías), donde se analizan los resultados del tratamiento de pacientes que acudieron a consultas de Inmunología en diferentes instituciones de la Habana, fundamentalmente de enfermos tratados en el IHI. En 135 pacientes tratados con dosis de 1bbo 2 veces por semana durante 4 semanas y posteriormente uno o dos ciclos de 1 bbo por semana durante 8 semanas; se evidenció un crecimiento del área tímica estadísticamente significativo ($p=0,000$). Se observó una media \pm desviación estándar de $690,21 \pm 113,4$ mm² de área tímica, antes del tratamiento y después de este $957,79 \pm 155,8$ mm². De esta misma investigación se pudo concluir, la gran variabilidad en los esquemas de tratamiento que se están aplicando en estos pacientes, atendiendo en muchos casos al grado de Hipoplasia, pero también a la experiencia personal de los médicos. Hasta la fecha no se han realizados ensayos clínicos debidamente autorizados por el CECMED, que sustenten mejor el uso de la Biomodulina T, desde el punto de vista de rango de dosis y que permitan añadir al Registro de este fármaco, indicaciones específicas para su uso en el tema que nos ocupa.

Tabla 1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

SEMANAS	Hipoplasia sin ID			Hipoplasia con ID		
	HTS	HTM		HTS	HTM	HTL
1-4	1 bbo IM 2v/sem	1 bbo IM semanal	1 bbo IM semanal	1 bbo IM 3v/sem	1 bbo IM 2v/sem	1 bbo IM semanal
5-8	DESCANSO					
	EVALUACION CLINICA Y LABORATORIO					
9-12	1 bbo IM semanal	1 bbo IM semanal	1 bbo IM semanal	1 bbo IM 2v/sem	1 bbo IM semanal	1 bbo IM semanal
13-16	DESCANSO					
	EVALUACION CON US TIMO, CLINICA Y LABORATORIO					
17-24	1 bbo IM semanal					
25-32	DESCANSO					
	EVALUACION FINAL					

RESULTADOS PRELIMINARES

Tabla 2. Datos de la inclusión.

	No.	%
Consentimientos informados firmados	127	82.4
Causas de no inclusión.		
Incluidos	60	47.2

Del IHI	56	
Del Willian Soler	4	
Pacientes concluidos	52	86.6
Interrupción del Ensayo Clínico	8	13.3

Se cumplió con los criterios de inclusión y participaron 60 niños, de los cuales 52 concluyeron exitosamente el esquema de tratamiento, para un 13.3% de interrupción.

Tabla 3. División de los pacientes por subgrupos y clasificación de la hipoplasia de timo.

	HTS (menor de 500 mm ²)		HTM (entre 500 y 799 mm ²)		HTL (800 y 999 mm ²)		
SUBGRUPO I	6		38		-		44
SUBGRUPO II	2		10		4		16
TOTAL	8	13.3%	48	80%	4	6.6%	60

El mayor por ciento (80%) de los casos quedó clasificado como hipoplasia moderada, 44 niños se incluyeron en el subgrupo I mientras que 16 quedaron incluidos en el subgrupo II.

Tabla 4. Variables secundarias de respuesta.

Variables	Subgrupo I	Subgrupo 2	Total	
			No.	%
IgA disminuida	7	5	12	20
IgA recuperada	3	4	7	58.3
Alcanzaron el tamaño normal del timo	35	10	45	75
Subpoblaciones recuperadas	-	10	10	62.5
Eventos adversos	21	3	24 (14 ptes.)	23.3
Graves	-	-	-	-
Leves o Moderados	21	3	24	100

El 75% de los pacientes incluidos alcanzo el tamaño normal del Timo. De los pacientes con IgA disminuida al inicio del ensayo el 58.3% recuperó los valores normales de dicha inmunoglobulina.

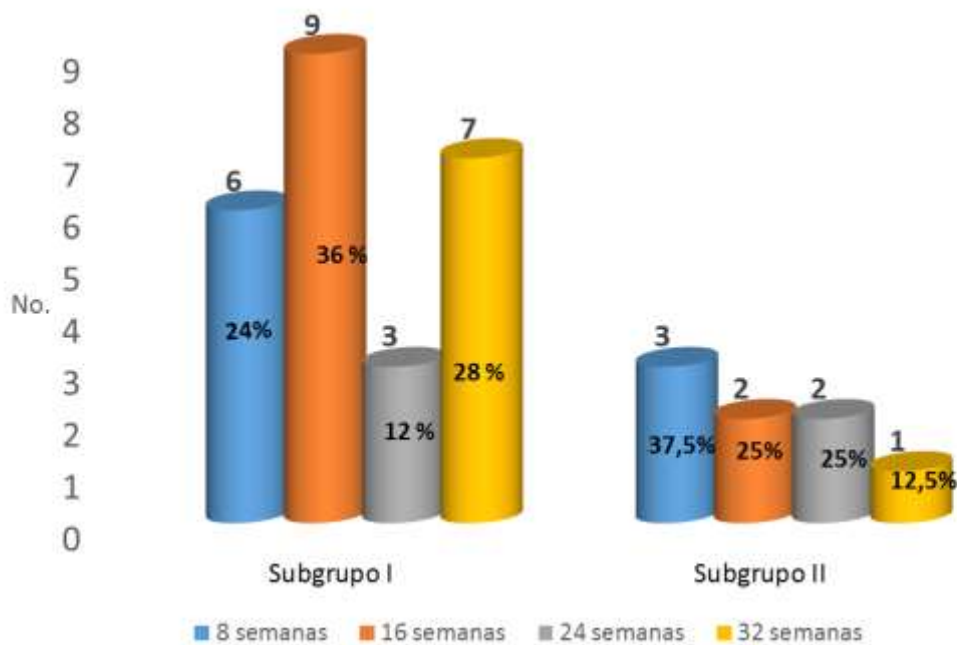
Se presentaron 24 eventos adversos en 14 pacientes, todos clasificados entre leves y moderados. No hubo eventos graves.

Tabla 5. Necesidad y uso de Antibióticos antes del EC.

	Si	No	Total	1-4 veces	5-10 veces	Más de 10
Sub grupo I	39	1	40	18	20	2
Sub grupo II	12	-	12	6	6	-
Total	51	1	52	24	26	2

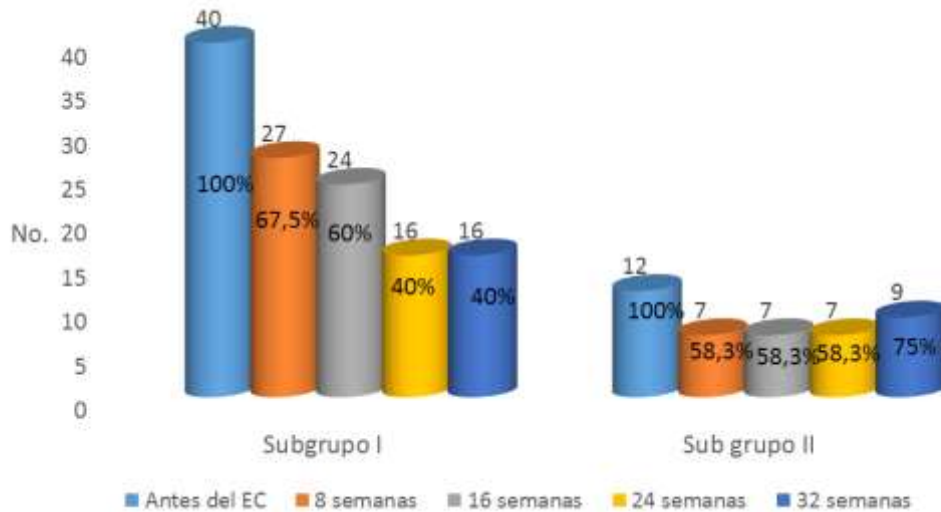
De los 52 pacientes que concluyeron con éxito el ensayo clínico, 51 habían usado antibióticos previamente, el gráfico muestra el comportamiento durante el ensayo, apreciándose la disminución importante de esta variable. 85% de los pacientes habían usado antibioticoterapia antes del EC, sin embargo solo el 41,6% lo necesitó durante el ensayo.

Gráfico 1. Uso de antibióticos durante el EC.



Las infecciones también disminuyeron de manera proporcional al ir aumentando las dosis de Biomodulina T durante el ensayo.

Grafico 2. Presencia de infecciones durante el EC.



Se concluye que la Biomodulina T es un medicamento efectivo, eficaz y seguro en las edades pediátricas cuando los pacientes presentan hipoplasia del timo en cualquiera de sus clasificaciones.

- Impactos:**
- Aumento de la calidad de vida del paciente y sus familiares.
 - Disminución del índice de hospitalización del paciente pediátrico en la primera infancia..
 - Disminución del ausentismo laboral de los padres.

RECOMENDACIONES. Generalizar el esquema de tratamiento, que permita el manejo adecuado y oportuno de pacientes pediátricos con Hipoplasia Tímica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr.* 2001;131:1225-31.
- 2- Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, et al. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. *Act Paediatr.* 2009;98:1168-75.
- 3- Hasselbalch H, Jeppesen DL, Ersbøll AK, Engelmann MD, Nielsen MB. Thymus size evaluated by sonography. A longitudinal study on infants during the first year of life. *Acta Radiol.* 1997 Mar;38(2):222-7.
- 4- Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, Michaelsen KF, Nielsen MB. Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants. *Act Paediatr.* 1996 Sep;85(9):1029-32.
- 5- Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. In: Muller-Hermelink (ed) *The human thymus: histophysiology and pathology.* Berlin Heidelberg New York: Springer; 1986. p. 43-88.

6-Nasseri F, Eftekhari F. Clinical and Radiologic Review of the Normal and Abnormal Thymus: Pearls and Pitfalls RadioGraphics .2010; 30:413-28.

7- Kizilcan M, Bilaloglu P, Tamac NI. Changes in normal thymus size during infancy: sonographic evaluation .Eur. Radiol. 1995; 5:55-9.

8- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editores. Células y tejidos del Sistema Inmunitario. En: Inmunología Celular y Molecular.7ma ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2010. p. 16-38.

9- Jepsen DL. The size of the thymus: an important immunological diagnostic tool. Acta Paediatr Scand. 2003; 92 (9):994-6.

10 De la Guardia Peña O. M. Hipoplasia tímica en un lactante con Fibrosis Quística. Presentación de un caso. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2014;30(1):74-80.

- 11- Rabaza J, Fundora H, Rodríguez A, Hernández MA. Sonografía de bazo y timo como elemento evaluador de la respuesta inmune en niños con infecciones recurrentes. *VacciMonitor*. 2010; 19(2):5-10.
- 12- Christian L, Rabassa J, Romero JM, Santamaría M, Chevalier, Revilla F. Ecografía tímica de niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr*. 1999;71(3):125-31.
- 13- Rabassa J, Christian L, Martínez A, Romero AM, Sosa L. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos: Estudio preliminar. *Rev Cubana Pediatr*. 2004;(3): 1-7.
- 14- Sastrowijoto SH, Vandenberghe K, Moerman P, Lauweryns JM, Fryns JP. Prenatal ultrasound diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata in a primigravida. *Prenat Diagn*. 1994;14: 770-6.
- 15- Akar H, Konuralp C, Baysal K, Kolbakir F. Ellis-van Creveld syndrome associated with thymic hypoplasia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2002; 10: 336-8.
- 16- Ewald SJ, Frost WW. Effect of prenatal exposure to ethanol on development of the thymus. *Thymus*. 1987; 9: 211-5.
- 17- Linch DC, Levunsky RJ, Rodeck CH, MacLennan KA, Simmonds HA. Prenatal diagnosis of three cases of severe combined immunodeficiency: severe T cell deficiency during the first half of gestation in fetuses with adenosine deaminase deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1984; 56: 223-32.
- 18- Pérez M, Fundora H, Notario M, Rabasa J, Hernández MA, Rodríguez A. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Cubana Pediatr*. 2011;83(3):225-35.
- 19- 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 Imm*. 1994;3:26-39.
- 20- Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effects of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res*. 1996;16:369-79.
- 21- Christian L, Rabassa J, Romero JM, Santamaría M, Chevalier, Revilla F. Ecografía tímica de niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr*. 1999;71(3):125-31.
- 22- Morfín B, López G. Una antigua aliada: la timomodulina. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2000;9(2):65-8.
- 23- Genova R, Guerra A. A thymus extract (thymomodulin) in the prevention of childhood asthma. *Pediatr Med Chir*. 1983;5:395-402.
- 24- Marzari R, Mazzanti P, Cazzola P, Pirodda E. Perennial allergic rhinitis: prevention of the acute episodes with Thymomodulin. *Minerva Med*. 1987;78:1675-81.
- 25- Bagnato A, Brovedani P, Comina P, et al. Long-term treatment with thymomodulin reduces airway hyperresponsiveness to methacholine. *Ann Allergy*. 1989;62:425-8.
- 26- Genova R, Guerra A. Thymomodulin in the management of food allergy in children. *International Journal of Tissue Reactions*. 1986; 8(3):239-42.
- 27- Cavagni G, Piscopo E, Rigoli E, Iuliano P, Bertolini P, Cazzola P. Food allergy in children: an attempt to improve the effects of the elimination diet with

an immunomodulating agent (thymomodulin). A double-blind clinical trial. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 1989; 11(1):131-42.

28- Capellari A. Scanning electron microscopy study of changes induced by thymomodulin on the morphology of mononuclear elements of peripheral blood from healthy subjects and patients with neoplasm. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1986; 65: 290-7.

29- Kouttab NM, Prada M, Cazzola P. Thymomodulin: biological properties and clinical applications. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy*. March 1989;6(1): 5-9.

30- Francini F, Belce M, Bacigalupo P et al. Estudio del efecto de la timomodulina en ancianos. *Orientación Médica*. 1986; 1330:106-11.

31- Miglietta A, Coniglio D, Gravilli C, Schiraldi O, Sandri MT, Cazzola P. In vivo effect of oral thymomodulin on some immunological parameters in elderly subjects. *Curr Ther Res*.1989;45(5):838-43

32- Christian JS. Thymopentin: Immune Modulator. *Transgenica*.1994; 1: 23-4.

33- Beatty DW, Handzel ZT, Pecht M, Ryder CR, Hughes J, McCabe K, Trainin N. A controlled trial of treatment of acquired immunodeficiency in severe measles with thymic humoral factor. *Clin Exp Immunol*. 1984 Jun;56(3):479-85.

34- Hsieh KH, Shaio MF, Liao TN. Thymopentin treatment in severe atopic dermatitis-clinical and immunological evaluations. *Archives of Disease in Childhood*. 1992; 67: 1095-102.

35- Amor B, Dougados M, Mery C, Dardenne M, Bach JF. Nonathymulin in rheumatoid arthritis: two double blind, placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 1987 Jul;46(7):549-54.

36- Oliveira C. Evaluation of the use of thymus extract (timulina) in patients with neoplastic disease submitted to the surgical treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2007 July/Aug;34(4):

37- Rodríguez, R, Vega, H, Peláez, A. Biomoduladores tímicos. Revisión bibliográfica. *Revista Cub Farm*. 1988;22(2):72-83.

38- Resumen de las características del producto. *Biomodulina T*. CECMED. 5 de mayo de 2015.

39-Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacología. MINSAP. Cuba. Disponible en <http://www.cdf.sld.cu/formulario/formulario.htm>.

40- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General. [Internet]. Fortaleza, Brasil; 2013. [citado 15 sep 2016]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

41- Regulación no. 21-2000. Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos. CECMED, MINSAP, Cuba, 2000. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu>.

42- Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev cubana Pediatr*.1999; 71 (4):191-6.

43- Christian LC, Rodríguez RR, Rabassa J, Santamaría M, Romero JM, González E. Efecto de la Biomodulina T1000 sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. Rev Cubana Pediatr. 2000;72(1):3-9.

44- Christian L, Rodríguez R, Rabasa J, Santamaría M, Romero JM, González E. Hormonas Tímicas solas o combinadas. Su efecto sobre el Timo en niños con infecciones recurrentes. Libro IV Congreso Nacional y VI Jornada Latinoamericana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional. II Encuentro Internacional de Inmuno diagnóstico. VI Congreso Iberoamericano de Hematología. Mayo, 2001.

45- Christian L, Rodríguez R. Biomodulina T: Cruzada por la vida. Revista Ciencia para la Vida. 2003; 8:30-1.

46- Christian L, Rabassa, J, Tamayo V. Biomodulina Homeopática. Efecto terapéutico en niños con infecciones recurrentes. Gaceta Homeopática de Caracas. 2007.

47- Caffey C, Silbey R. Regrowth and overgrowth of the thymus after atrophy induced by the oral administration of adrenocorticosteroids to human infants. Pediatrics. 1960; 26:762

48- De la Guardia Peña O. M. Hipoplasia tímica en un lactante con Fibrosis Quística. Presentación de un caso. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2014;30(1):74-