

## Biomodulina T<sup>®</sup> como alternativa de tratamiento en el shock séptico en pediatría

## Biomodulina T<sup>®</sup> as an alternative to the treatment of septic shock in pediatrics

Mary Carmen Reyes Zamora<sup>1,2\*</sup> , Yoandra Acevedo Rodríguez<sup>3,4</sup> , Suset Rodríguez Chávez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Biopreparados. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [mcarmen.reyes@biocen.cu](mailto:mcarmen.reyes@biocen.cu)

### Cómo citar este artículo

Reyes Zamora MC, Acevedo Rodríguez Y, Rodríguez Chávez S. Biomodulina T<sup>®</sup> como alternativa de tratamiento en el shock séptico en pediatría. La Habana. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado ]; 20(6):e3986. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3986>

Recibido: 25 de Febrero del año 2021

Aprobado: 4 de Agosto del año 2021

### RESUMEN

**Introducción:** La sepsis y el shock séptico se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica a nivel mundial. Encontrar soluciones alternativas para combatirlas, mediante el desarrollo de agentes inmunomoduladores, ha atraído el interés de investigadores en los últimos 20 años; Cuba cuenta con Biomodulina T<sup>®</sup>, un potente inmunomodulador.

**Objetivo:** Demostrar que existe evidencia científica que avale la realización de ensayos clínicos controlados para la incorporación de la Biomodulina T<sup>®</sup> en las pautas de tratamientos de la sepsis en las terapias intensivas pediátricas.

**Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos *Medline*, *PubMed*, *SciELO*, *Lilacs*, *Cochrane Library* y *Web of Science*, entre marzo de 2019 y marzo de 2020; se seleccionaron los 47 artículos de mayor relevancia para esta investigación.

**Desarrollo:** La inmunopatogenia del shock se centra en un fenotipo complejo y alteraciones funcionales, tanto del sistema inmune innato como del sistema adaptativo, con disminución del número de células efectoras, aumento de subpoblaciones de linfocitos inmunosupresores y agotamiento de células T. Biomodulina T<sup>®</sup> estimula la producción de linfocitos T y robustece la diferenciación de las células linfoblastoides del timo. La práctica médica sugiere que su administración podría ser una estrategia prometedora para la restauración inmune en pacientes pediátricos con shock séptico.

**Conclusiones:** Existe evidencia científica que respalda el uso de Biomodulina T<sup>®</sup> en pacientes con shock séptico, lo cual sustenta la fiabilidad de realizar ensayos clínicos controlados en población pediátrica para su posterior incorporación en las pautas de tratamientos en las terapias intensivas.

### Palabras claves:

choque séptico, niños, sepsis, factores inmunológicos, ensayo clínico, Biomodulina T<sup>®</sup>.

### ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis and septic shock are among the main causes of morbidity and mortality in the pediatric population worldwide. Finding alternative solutions to combat them through the development of immunomodulatory agents has attracted the interest of researchers in the last 20 years; Cuba has Biomodulina T<sup>®</sup>, a powerful immunomodulator.

**Objective:** To demonstrate that there is scientific evidence that supports the conduction of controlled clinical trials for the incorporation of Biomodulina T<sup>®</sup> into the treatment guidelines for sepsis in pediatric intensive care therapies.

**Material and Methods:** A search was carried out in the *Medline*, *PubMed*, *SciELO*, *Lilacs*, the *Cochrane Library* and the *Web of Science* databases between March 2019 and March 2020; the 47 most relevant articles for this research were selected.

**Development:** The immunopathogenesis of shock focuses on a complex phenotype and functional alterations of both the innate and adaptive immune systems with a decrease in the number of effector cells, an increase in subpopulations of immunosuppressive lymphocytes, and depletion of T cells. Biomodulina T<sup>®</sup> stimulates the production of T lymphocytes and strengthens the differentiation of lymphoblastoid cells of the thymus; medical practice suggests that its administration could be a promising strategy for immune restoration in pediatric patients with septic shock.

**Conclusions:** There is scientific evidence that supports the use of Biomodulina T<sup>®</sup> in patients with septic shock, which supports the reliability of conducting controlled clinical trials in the pediatric population for its subsequent incorporation into treatment guidelines in intensive care therapies.

### Keywords:

septic shock, children, sepsis, immunologic factors, clinical trial, Biomodulina T<sup>®</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es un diagnóstico relativamente frecuente en edades pediátricas y es uno de los principales motivos de ingreso a las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) en el mundo, con importante morbilidad para los pacientes y elevado costo para la sociedad.<sup>(1)</sup> La mayoría de los casos ocurre secundario a enfermedades respiratorias y bacteriemias, siendo *Staphylococcus* el agente nosológico más frecuentemente aislado.<sup>(2)</sup>

La Organización Mundial de la Salud reportó en 2020 que anualmente, un estimado de 49 millones de personas padecen de sepsis y de los 11 millones que fallecen, 7,5 millones son niños.<sup>(3)</sup> Se ha reportado que hasta 23 % de los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos han presentado algún estado de sepsis.<sup>(4)</sup>

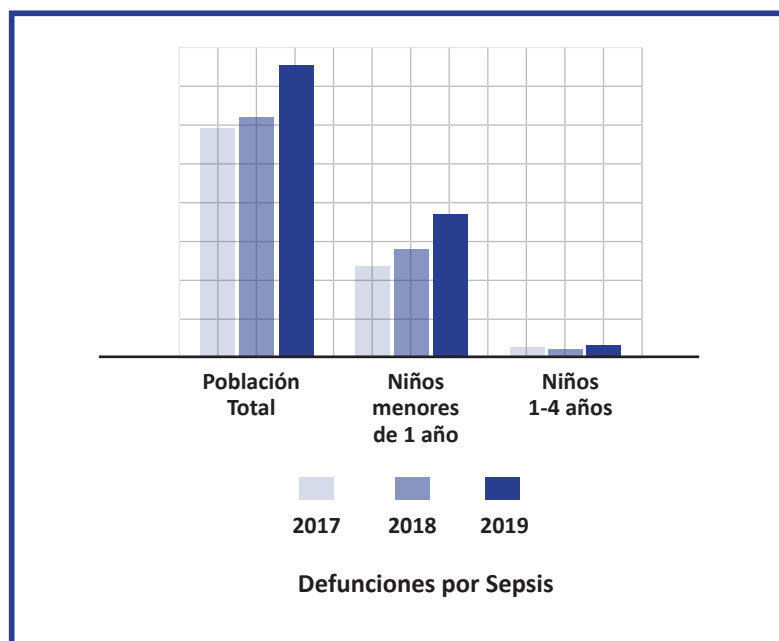
En 2015 se publicó un estudio prospectivo de prevalencia internacional de sepsis severa en UCIP de 26 países (SPROUT de sus siglas en inglés, *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies*) que determinó una prevalencia de 8,2 % (IC 95 %: 7,6 %-8,9 %). Es importante destacar la diferencia de prevalencia entre regiones siendo mayor en África, América del Sur y Asia.<sup>(2,5)</sup>

Estudios realizados en los Estados Unidos han reportado costes de internamiento por sepsis severa de aproximadamente 65 000 USD por paciente, y una media de estancia hospitalaria de cinco días en Cuidados Intensivos.<sup>(6)</sup>

En Cuba, desde el triunfo de la Revolución, los directivos del Ministerio de Salud Pública tuvieron entre sus metas la reducción de las tasas de mortalidad en menores de cinco años. En 1970, la tasa de mortalidad infantil por cada 1 000 nacidos vivos fue de 38,7 y la tasa de mortalidad en menores de 5 años de 43,7.<sup>(7)</sup>

En 2019, el anuario estadístico de salud de Cuba reportó que la tasa de mortalidad infantil continúa, por 12 años consecutivos, con valor igual o por debajo de cinco fallecidos menores de un año por cada 1 000 nacidos vivos.<sup>(7)</sup> Sin embargo, en menores de un año de edad, la septicemia se encuentra entre las cinco principales causas de defunciones, y denotó un aumento de diez casos en 2019 con respecto a 2018, con una tasa de 0,1 por 1 000 nacidos vivos. En 2018, se reportaron 47 defunciones en niños menores de 1 año por septicemia, para una tasa de 0,4 por 1 000 nacidos vivos, constituyendo la tercera causa de mortalidad en este grupo y la sexta causa en niños de 1 a 4 años.<sup>(7,8)</sup>

En la **Figura 1** se analizan las defunciones causadas por sepsis en Cuba durante los últimos tres años. Como se puede observar la mortalidad, a pesar de ser baja, ha presentado un incremento discreto, lo cual demuestra que la sepsis pediátrica continúa siendo un problema de salud en Cuba y se necesita implementar medidas alternativas de tratamiento.<sup>(7,8,9)</sup>



**Fig. 1-** Distribución de frecuencia de la mortalidad en Cuba en población general y población pediátrica por sepsis durante los años 2017, 2018 y 2019.

Fuente: Anuarios Estadísticos de Salud.<sup>(7,8,9)</sup>

Médicos de la UCIP del Hospital Pediátrico Provincial Universitario “José Luis Miranda” de Santa Clara, Villa Clara, Cuba, han publicado estudios realizados en su unidad, donde reflejan su morbilidad por shock séptico. Un artículo que refleja datos de los años 2004 a 2007, reportó diagnóstico de shock séptico en la UCIP 132 niños y mortalidad de 22,7 %. Los autores evidenciaron que la frecuencia de pacientes egresados vivos se incrementó significativamente a medida que aumentó la cantidad de fluidos administrados en la primera hora.<sup>(10)</sup>

Otra publicación con datos de 2008 a 2009, relata que ingresaron 209 pacientes con shock séptico, 127 del sexo masculino y 82 femeninas con 10,2 y 15,9 % de mortalidad, respectivamente. Los autores del estudio concluyeron que a medida que aumenta la edad, el número de órganos en fallo, el avance a shock de bajo gasto y la baja resistencia vascular sistémica, se incrementa la mortalidad de los pacientes.<sup>(11)</sup>

Otro estudio realizado por el mismo grupo de trabajo, pero incluyendo los años de 2008 a 2010, reportaron que la mortalidad a los 28 días fue de 11,1 % en ese período (31 niños de los 280 ingresados por shock séptico) y concluyeron que la implementación en Cuba de las Directrices del Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (CAMC) facilita, oportunamente, la atención adecuada para pacientes con shock séptico y contribuye a disminuir la mortalidad.<sup>(12)</sup>

La incidencia, morbilidad, mortalidad y costes de la sepsis la convierten en un problema sanitario que requiere la adopción de medidas dirigidas a tomar conciencia del problema, identificarlo precozmente, desarrollar pautas de actuación de acuerdo con los conocimientos actuales y facilitar su aplicación en la práctica asistencial. Su pronóstico es tiempo dependiente, por lo que una rápida identificación y un tratamiento precoz y adecuado pueden disminuir tanto su mortalidad como sus secuelas.

Durante los últimos años se han dado importantes avances, a través de conferencias de consenso y la redacción de guías de tratamiento. La conducta a seguir por los médicos es administrar antibióticos y tratamientos de sostén de acuerdo con guías de consenso internacionales. Encontrar soluciones alternativas para combatir la sepsis y el shock séptico mediante el desarrollo de agentes inmunomoduladores, ha atraído el interés de investigadores en los últimos 20 años. En Cuba se cuenta con Biomodulina T<sup>®</sup>, un producto de fabricación nacional, elaborado por el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) cuya acción principal consiste en estimular la producción de linfocitos T y en robustecer la diferenciación de las células linfoblastoides del timo.<sup>(13)</sup>

Aprovechando la bondad de poseer un inmunomodulador de producción nacional, se decidió realizar la presente investigación con el **objetivo** de demostrar que existe evidencia científica que avala la realización de ensayos clínicos controlados que permitan la incorporación de la Biomodulina T<sup>®</sup> en las pautas de tratamientos de la sepsis en las terapias intensivas pediátricas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre marzo de 2019 y diciembre de 2020 de las bases de datos *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs*, *Scopus*, *Embase*, *Cochrane Library* y *Web of Science*, empleando las palabras claves: “choque séptico”, “niños”, “sepsis” y “factores inmunológicos”, tanto en idioma inglés como en español.

Se buscaron además las normas internacionales vigentes en la atención a pacientes pediátricos con shock séptico y se intercambiaron con médicos de experiencia en la sala de cuidados intensivos del Hospital Pediátrico “José Luis Miranda” de la provincia Villa Clara, los que poseen experiencia en la atención de niños con esta afección.

Se utilizó el paquete informático EndNote X7 para la gestión de referencias, donde se obtuvo una base bibliográfica de 10 867 artículos, entre revisiones (4 541), artículos originales (3 761), estudios observacionales (1 630), ensayos clínicos (434), revisiones sistemáticas y metaanálisis (501).

Se seleccionaron los 47 artículos que se adherían al objetivo planteado y que presentaran relevancia y novedad científica sobre la terapéutica del shock séptico en pediatría, y fueran escritos en los idiomas inglés y español. Se excluyeron casi la totalidad de los artículos con más de cinco años de publicados. Los artículos seleccionados fueron en su mayoría en el idioma inglés y de la base de datos *Pubmed* (27); los restantes pertenecieron a *Scielo* (2), *Google Académico* (8), *Scopus* (2), *Embase* (2), *Medline* (1) y *LILACS* (2).

## DESARROLLO

La infección ha estado asociada al hombre desde sus orígenes, quien se ha esforzado por resolver esta agresión. En la antigüedad, la presencia de hipoperfusión tisular en pacientes con una infección grave era un proceso conocido y de una gravedad manifiesta. Hipócrates de Cos, en el siglo VI a.c., describió el cuadro de frialdad de extremidades y sudor frío que sigue a una enfermedad aguda febril.<sup>(14)</sup>

La palabra sepsis viene del griego *sepein* que significa pudrir, y fue tomada en el siglo XIX para definir el proceso de fermentación o putrefacción de la materia orgánica por microorganismos.<sup>(15)</sup> En 1991, se definió la sepsis en adultos como la infección asociada a dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y sepsis grave si se sobreañadía disfunción orgánica. Se definió además el shock séptico como hipotensión inducida por sepsis a pesar de resucitación adecuada con fluidos.<sup>(16)</sup> Estas definiciones fueron revisadas en 2001, reconociéndose sus deficiencias, pero no fueron modificadas y hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han realizado con ellas, a pesar de sus puntos débiles.<sup>(17,18)</sup>

En 2005, la conferencia de Consenso Barcelona, formada por expertos pediátricos, dio a conocer las definiciones pediátricas basadas en la filosofía de las de los adultos.<sup>(19,20)</sup> En 2016, se publicaron las que se han llamado definiciones Sepsis-3, tercera revisión a las definiciones conocidas. Se definió sepsis como la disfunción orgánica por respuesta inflamatoria a una infección; lo que, según criterios de 1991-2001, era considerado “sepsis” adquirió el término “infección”, y lo que hasta ese momento era “sepsis grave” pasó a ser “sepsis”. No se modificó el concepto de shock séptico.<sup>(21)</sup>

Las nuevas definiciones han sido validadas en estudios en adultos.<sup>(22)</sup> En la edad pediátrica se mantienen vigentes las directrices iniciales de la Conferencia de Consenso de 2001 publicadas en 2004. Las mismas se han ido revisando y actualizando cada cuatro años, siendo la última en febrero de 2020 en que se publicaron las *Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis* para el tratamiento en niños

con shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis SCCM/ESICM. En dichas guías se dan recomendaciones destinadas a guiar la “mejor práctica” en lugar de establecer un algoritmo de tratamiento o definir un estándar de atención, proporcionando un enfoque basado en la evidencia para el manejo de esta entidad en pediatría.<sup>(23)</sup>

Además de los antibióticos y el tratamiento de sostén, actualmente no existen tratamientos específicos para el shock séptico de valor certificado. El CAMC publicó parámetros de práctica clínica para el soporte hemodinámico en el shock pediátrico y neonatal en el 2002 y los actualizó en 2007 y 2017 (CAMC-PALS).<sup>(1,24)</sup>

### Inmunopatogenia del shock séptico

La patogenia del shock séptico radica en la activación de distintos sistemas por el germen, sus endotoxinas (el lipopolisacárido de la pared de bacterias Gram negativas) o exotoxinas (*Staphylococcus aureus*). La activación del SRIS y la producción inicialmente beneficiosa y luego incontrolada de citocinas proinflamatorias, como la interleucina IL-1, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa), ocasionan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y lesión endotelial.<sup>(25)</sup>

Algunos autores han descrito un modelo de dos fases para la sepsis, en el cual el SRIS es seguido del síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) con participación de mediadores antiinflamatorios como TGF- $\beta$ 1 (factor de crecimiento transformador-beta, por sus siglas en inglés), receptores solubles de TNF (sTNFR) e IL-10, y otras citoquinas antiinflamatorias.<sup>(26)</sup>

Este modelo de sepsis es intuitivo, aunque los resultados de investigaciones emergentes sugieren que puede ser una simplificación excesiva y que la fisiopatología incluye procesos como disfunción endotelial, muerte celular, alteración bioenergética y, lo que algunos autores han llamado, parálisis inmunológica (hiporeactividad donde las células inmunocompetentes son incapaces de liberar mediadores inflamatorios en respuesta al insulto con antígenos bacterianos, prolongación de la inmunosupresión sinónima de CARS).<sup>(27)</sup> Este estado subclínico puede durar varios meses y dejar a los sobrevivientes del insulto inicial vulnerables a infección secundaria, insuficiencia orgánica tardía y muerte.<sup>(28)</sup>

Se evidencia un fenotipo complejo y alteraciones funcionales, tanto del sistema inmune innato como del sistema adaptativo. Los monocitos circulantes muestran capacidad reducida para la presentación de antígenos, con una expresión disminuida del antígeno leucocitario humano (HLA)-DR y capacidad atenuada para secretar citocinas proinflamatorias, como TNF e IL-1b, en respuesta a estímulos inflamatorios. Existe disminución del número de linfocitos y aumento de subpoblaciones de linfocitos inmunosupresores, incluyendo linfocitos T reguladores (T-reg) y células mieloides supresoras, y en las células presentadoras de antígeno existe aumento de moléculas coestimuladoras negativas, como la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1. Se constata, además, una disminución de moléculas coestimuladoras positivas como CD80 y CD86, lo que resulta en una capacidad deteriorada para activar las células T y una posterior atenuación de la producción de citoquinas. La apoptosis leucocitaria generalizada conduce a una pérdida de células T y B, macrófagos y células dendríticas y se desregula la función de neutrófilos mediada por complemento (C5a), lo que perjudica aún más la capacidad funcional leucocitaria.<sup>(29)</sup>

Otro mecanismo de inmunosupresión en la sepsis es el agotamiento de células T.<sup>(30)</sup> La presencia de células T exhaustas (agotadas) se describió por primera vez en estados de infección viral crónica con persistencia de niveles altos de exposición al antígeno. Estas células se caracterizan por pérdida de su función efectora, no proliferación, no producción de citocinas e inducción de muerte celular citotóxica en células específicas. Las células T exhaustas poseen mayor tendencia a sufrir apoptosis debido a cambios en la proporción de miembros de la familia Bcl-2 pro y antiapoptóticos. Uno de los factores contribuyentes para el desarrollo de células T exhaustas es la señalización por PD-1/PD-1 ligando.<sup>(31)</sup>

La teoría planteada demuestra que un tratamiento inmunomodulador es determinante en el tratamiento de los pacientes con sepsis.

### Terapia inmunomoduladora en sepsis

La respuesta individual a la infección está determinada por muchos factores, que incluyen la virulencia del microorganismo, la localización de la infección y las condiciones del paciente como edad, enfermedades asociadas y el polimorfismo genético.<sup>(32)</sup> Hoy se conoce la existencia de factores genéticos que tienen un papel preponderante en la adquisición y muerte por sepsis.<sup>(33)</sup> Esta heterogeneidad se aplica al balance de procesos pro y anti-inflamatorios, y a la naturaleza de los cambios humorales y celulares.

Desde 1970 y hasta el cambio de siglo, fue comúnmente supuesto que la mortalidad por sepsis dependía exclusivamente de la respuesta proinflamatoria excesiva inicial. En consecuencia, la investigación terapéutica fue enfocada únicamente en disminuir o prevenir esta excesiva inflamación. Sin embargo, los ensayos clínicos hasta la fecha que investigaron la terapia inmunosupresora en la sepsis, han demostrado que la inhibición de la respuesta inmune no ejerce efectos beneficiosos en grupos heterogéneos de pacientes con sepsis.<sup>(34)</sup>

Aunque alrededor de 180 biomarcadores de sepsis han sido reportados en la literatura, solo la expresión de HLA-DR en monocitos y la liberación *ex vivo* de citocinas por células inmunes, han sido utilizados como biomarcadores inmunes para guiar la inmunoterapia adyuvante en ensayos clínicos con pacientes sépticos. Es probable que sistemas de puntuaciones que incluyan parámetros clínicos y biomarcadores inmunes innatos y adaptativos, proporcionen una indicación más precisa del estado inmune del paciente individual, a tono con una medicina de precisión para estos casos.<sup>(29,35)</sup>

Para apoyar este enfoque de una terapia inmunomoduladora personalizada, se deben desarrollar pruebas de laboratorio que puedan proporcionar resultados confiables y precisos. Si el HLA-DR del monocito no se mide dentro de las dos a cuatro horas posteriores al muestreo, los resultados se vuelven inexactos. Esto denota la necesidad de disponer de un citómetro de flujo y un técnico calificado durante las 24 horas.<sup>(36)</sup> Tales limitaciones han obstaculizado su utilidad generalizada en el entorno clínico.



Encontrar soluciones alternativas para combatir la sepsis y el shock séptico mediante el desarrollo de nuevos agentes inmunomoduladores, ha atraído el interés de investigadores en los últimos 20 años, aunque este enfoque aún no se ha traducido en éxitos convincentes en ensayos clínicos. La definición actual del shock séptico, considera que la alteración que predomina es de tipo inmunológica, aunque las investigaciones al respecto no muestran resultados satisfactorios.<sup>(37)</sup>

Davies y colaboradores en 2018 resumieron los ensayos clínicos que investigan la terapia inmune adyuvante en pacientes con sepsis severa o shock séptico en los últimos cinco años donde exponen, por ejemplo, el *Nivolumab* (anticuerpo monoclonal bloqueante del punto de control inmunitario (*immune-checkpoint*) PD1-PD-L1): NCT02960854; el *interferón gamma* (IFN- $\gamma$ ): NCT01649921; el factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF): NCT02361528 y la IL7: NCT02640807. Especial atención posee en esa revisión la Thymosin  $\alpha$ -1 (T $\alpha$ 1).<sup>(29)</sup>

Thymosin  $\alpha$ -1 es un péptido acetilado derivado tímico registrado para el tratamiento de hepatitis B y C y ha sido evaluado solo o en combinación con ulinastatin (un inhibidor de proteasas que tiene propiedades antiinflamatorias) en enfermedades críticas, como sepsis severa o shock séptico, en trauma o disfunción multiorgánica.<sup>(29)</sup>

Una revisión sistemática de 19 ensayos clínicos aleatorizados que investigan T $\alpha$ 1 en sepsis en 1 354 pacientes, reportó reducción significativa en la mortalidad (RR 0,59, IC 95 %: 0,45-0,77,  $p = 0,0001$ ) con régimen de dosis diaria. Además, evidenció incremento significativo de los niveles de expresión de HLA-DR, el número de células T CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, así como en el cociente CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Sin embargo, no hubo diferencias en la duración de la estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), puntajes de falla orgánica o tiempo en el ventilador.<sup>(38)</sup> Thymosin  $\alpha$ -1 es bien tolerado con pocos efectos adversos; en un estudio realizado, el único evento adverso informado fue molestia en el sitio de la inyección.<sup>(39)</sup> Dos ensayos clínicos se encuentran en marcha sobre shock séptico: NCT02867267 y NCT02883595, aunque ninguno de los dos usa inmunobiomarcadores como indicación de la terapia.<sup>(29)</sup>

### Biomodulina T<sup>®</sup> como inmunomodulador

En Cuba se cuenta con Biomodulina T<sup>®</sup>, 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 biológico, natural, compuesto por fracciones específicas del timo de naturaleza polipeptídica. Estimula la producción de linfocitos T y robustece la diferenciación de las células linfoblastoides del timo. Posee además efecto antiinflamatorio y es útil en retardar procesos de la vejez y compensar el déficit inmunopático asociado.<sup>(40)</sup> En modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica, demostró efecto antiinflamatorio e inhibición de la liberación del ácido araquidónico por macrófagos.<sup>(13)</sup> En el registro del producto, refiere que es útil en estados que presentan una disfunción inmunológica, principalmente de tipo celular como infecciones a repetición en el adulto mayor.<sup>(41)</sup>

Las investigaciones con Biomodulina T<sup>®</sup>, en pacientes geriátricos por vía intramuscular, evidenciaron mejoras en los parámetros de la inmunidad celular y disminución de la incidencia de infecciones respiratorias y herpéticas, sin reportar reacciones adversas severas.<sup>(42)</sup> Los resultados de los estudios clínicos donde se ha evaluado Biomodulina T<sup>®</sup>, han tenido en común, lo bien tolerado que ha sido el medicamento. No obstante, en el Formulario Nacional de Medicamentos se describen como reacciones adversas frecuentes: manifestaciones de dolor y ardor en el sitio de inyección. Se ha reportado fiebre, cefalea y astenia. Como manifestaciones raras: reacciones alérgicas cutánea y general.<sup>(13)</sup>

Un estudio publicado en una revista de alto impacto, que evaluó por citometría de flujo los cambios en las poblaciones linfocitarias de pacientes ancianos tratados con Biomodulina T<sup>®</sup>, reportó como hallazgos el aumento de células T *naive* CD4<sup>+</sup>, de (SCM)T (células T CD8<sup>+</sup> similares a las células madre de memoria), de (RTE)T (células T CD4<sup>+</sup> recientemente emigradas del timo) y de células T vírgenes CD4<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>; mientras que las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> que expresan PD1 disminuyeron después del tratamiento. Además, mejoró la capacidad proliferativa de las células T CD4<sup>+</sup>, medida por la expresión de Ki67, y la capacidad de las células TCD4<sup>+</sup> para producir IFN- $\gamma$ . Por otra parte, el tratamiento no aumentó células Tregs.<sup>(43)</sup>

Los doctores Mollineda, Christiam, Rabassa y colaboradores del Hospital "Ángel Arturo Aballí" de La Habana, fueron los pioneros en el uso del producto en Cuba, y presentaron entre 1999 a 2007 algunos reportes en pacientes pediátricos con hipoplasia tímica y enfermedades infecciosas recurrentes.<sup>(44,45,46)</sup>

El primer reporte fue un estudio prospectivo, en niños desnutridos menores de un año de edad, ingresados en el Servicio de Nutrición del Hospital "Ángel Arturo Aballí", desde abril de 1996 hasta marzo de 1997. Se dividieron los pacientes en tres grupos: el primero de 20 pacientes, tratado con factor de transferencia y levamisol; el segundo de 20 pacientes donde se utilizó Biomodulina T<sup>®</sup> y levamisol; y el tercer grupo, control histórico, de 40 pacientes desnutridos ingresados con anterioridad a la fecha de inicio del estudio, quienes habían sido tratados solamente con Levamisol, por ser esta la terapia inmunoestimulante que se utilizaba en aquel momento. En este estudio se logró una reducción significativa de la frecuencia y gravedad de las interrecurrencias infecciosas, y evidenció incremento estadísticamente significativo del índice ponderal y el área tímica, después de aplicar inmunomoduladores en los dos primeros grupos de pacientes, sin diferencias significativas entre estos. El 70 % de los pacientes del grupo 2 (Biomodulina T<sup>®</sup>), eran niños menores de 6 meses de edad donde Biomodulina T<sup>®</sup> demostró ser un medicamento seguro.<sup>(47)</sup>

Posteriormente, se estudiaron 104 niños que acudieron a la consulta de Inmunología, de mayo de 1996 a mayo de 1997, por presentar infecciones recurrentes en las edades entre ocho meses y seis años. Se dividieron a los pacientes en dos grupos. Los del grupo 1, recibieron tratamiento con Levamisol y los del grupo 2 con Biomodulina T<sup>®</sup>. El índice de incremento de las áreas tímicas fue significativamente mayor en el grupo 2 con respecto al grupo 1. Con el uso de la hormona tímica se logró mayor recuperación de

la masa tímica en niños con atrofia o hipoplasia tímica que con el uso del Levamisol. No se presentaron reacciones adversas a Biomodulina T<sup>®</sup>.<sup>(44)</sup>

Un estudio con 242 niños (117 varones y 125 hembras) eutróficos con edades entre ocho meses y seis años, que acudieron a la consulta de Inmunología de enero de 2001 a mayo de 2004, por presentar infecciones recurrentes, con marcada disminución del área tímica medida por ecografía (<1000 mm<sup>2</sup>). Se dividió la muestra de forma aleatoria y controlada en tres grupos, a los que se les administró Levamisol, Biomodulina T<sup>®</sup> intramuscular y Biomodulina T<sup>®</sup> sublingual, con una periodicidad semanal, durante 16 semanas. Se evidenció un incremento significativo de las dimensiones tímicas (>340 mm<sup>2</sup>) en los dos últimos grupos, al compararlos con el grupo tratado con Levamisol. Los pacientes tratados con Biomodulina T<sup>®</sup>, no presentaron reacciones adversas.<sup>(46)</sup>

Inmunólogos del Hospital Pediátrico "William Soler", junto a doctores del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) de la capital cubana, continuaron estos trabajos, aunque sin publicar sus resultados, y lograron un cúmulo de evidencias que llevaron al otorgamiento por el CECMED en 2009 de la autorización de uso de Biomodulina T<sup>®</sup> en pacientes pediátricos con diagnóstico clínico-inmunológico de inmunodeficiencia primaria con hipoplasia tímica. Desde entonces el IHI atesora 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. Aunque no se cuenta con una terapia registrada para el tratamiento de las hipoplasias tímicas, la amplia práctica médica posterior a esta autorización, acumula gran evidencia del efecto terapéutico y seguridad del producto en edades pediátricas.

Estos hallazgos recogidos sugieren que la administración de Biomodulina T<sup>®</sup> es una estrategia prometedora para la restauración del sistema inmune en pacientes pediátricos con shock séptico.

## CONCLUSIONES

Existe evidencia científica que respalda el uso de un inmunomodulador en el tratamiento de la sepsis atendiendo a la inmunopatogenia de esta. Las potencialidades del extracto tímico de producción nacional Biomodulina T<sup>®</sup> y la experiencia empírica de intensivistas pediátricos con su uso en pacientes con shock séptico, sustentan la fiabilidad de realizar ensayos clínicos controlados en población pediátrica para su posterior incorporación en las pautas de tratamientos en las terapias intensivas. Los mismos se realizarían de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y en cumplimiento de todas las regulaciones vigentes en Cuba.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2017 [Citado 16/03/2019];45(6):1061-93. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198510173131618?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198510173131618?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed)
2. Erratum: Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 [Citado 16/03/2019];193(2):223-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771421/>
3. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [Citado 16/03/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/sepsis/en/>
4. Hartman ME, Saeed MJ, Powell KN, Olsen MA. The Comparative Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2019 [Citado 16/03/2020];34(6):472-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034782/>
5. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017 [Citado 16/03/2020];18(3 Suppl 1):S4-S16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248829/>
6. Hsu HE, Abanyie F, Agus MSD, Balamuth F, Brady PW, Brill RJ, *et al.* A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *Pediatrics* [Internet]. 2019 [Citado 16/03/2019];144(6):e20191790. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776196/>
7. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [Citado 16/03/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/09/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019>
8. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [Citado 16/03/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2019/04/26/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2018>
9. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2017 [Citado 16/03/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017>
10. Bordogna A, Bergna D. Guías de procedimientos institucionales. Sepsis, sepsis severa y shock séptico. *Ludovica Pediátrica* [Internet]. 2018 [Citado 16/03/2020];21(1):21-32. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-908696>
11. Torrealba G, Carnevale M. Factores de riesgo de pacientes con sepsis ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga. *Boletín Médico De Postgrado* [Internet]. 2018 [Citado 20/03/2019];34(1):44-8. Disponible en: <https://revistas.uclive.org/index.php/bmp/article/view/2517>
12. Cartaya JM, Rovira LE, Segredo Y, Álvarez I, Acevedo Y, Moya A. Implementing ACCM critical care guidelines for septic shock management in a Cuban pediatric intensive care unit. *MEDICC Review* [Internet]. 2014 [Citado 17/04/2019];16(3-4):47-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208120/>

13. CECMED. Resumen de las características del producto. Biomodulina T [Internet]. La Habana: CECMED; 2020 [Citado 20/02/2020]. Disponible en: [https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_biomodulina.pdf](https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_biomodulina.pdf)
14. Ferrer Vázquez M. Las patologías infantiles en la medicina greco helenística. Estudio y análisis historiográfico desde la práctica de la pediatría moderna [Tesis Doctoral]. España: Universitat Jaume I; 2017 [Citado 13/04/2020]. Disponible en: [https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/420881/2017\\_Tesis\\_Ferrer%20Vazquez\\_Mario.pdf?sequence=1](https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/420881/2017_Tesis_Ferrer%20Vazquez_Mario.pdf?sequence=1)
15. McSherry J. Thucydides' syndrome. CMAJ [Internet].1998 [Citado 19/04/2019];159(1):21-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679482/>
16. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care [Internet].2018 [Citado 26/04/2019];6:7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435330/>
17. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med [Internet].2020 [Citado 28/04/2020];46(Suppl 1):10-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030529/>
18. Esteban E. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. Rev Esp Pediatr [Internet].2017 [Citado 16/03/2020];73 (Supl 1):21-2. Disponible en: <https://secip.com/wp-content/uploads/2018/04/3-que-hay-de-nuevo-en-la-sepsis.pdf>
19. Obonyo NG, Schlapbach LJ, Fraser JF. Corrigendum: Sepsis: Changing Definitions, Unchanging Treatment. Front Pediatr. 2020;7:538.
20. De Souza DC, Barciela Brandão M, Piva JP. From the International Pediatric Sepsis Conference 2005 to the Sepsis-3 Consensus. Rev Bras Ter Intensiva [Internet].2018 [Citado 13/01/2020];30(1):1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742230/>
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet].2016 [Citado 22/06/2019];315(8):801-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4968574/>
22. Giamarellou Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, *et al.* Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. Clinical Microbiology Infection [Internet].2017 [Citado 14/07/2019];23(2):104-9. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30558-4/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30558-4/fulltext)
23. Weiss S, Peters M, Alhazzani W, Agus M, Flori H, Inwald D, *et al.* Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis para el tratamiento en niños del shock/choqueséptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis. Intensive Care Medicine [Internet].2020 [Citado 16/04/2020];46(Supl 1):23-7. Disponible en: <https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients/Surviving-Sepsis-Guideline-Infographic-Spanish-Translations.pdf?lang=en-US>
24. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Erratum. Crit Care Med [Internet].2017 [Citado 17/11/2019];45(6):1061-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509730/>
25. Matics TJ, Sánchez Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr [Internet].2017 [Citado 03/12/2019];171(10):e172352. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783810/>
26. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. Nat Med [Internet].2009 [Citado 10/02/2020];15(5):496-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19424209/>
27. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med [Internet].2020 [Citado 29/04/2020];46(Supl 1):10-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030529/>
28. Arens C, Bajwa SA, Koch C, Siegler BH, Schneck E, Hecker A, *et al.* Sepsis-induced long-term immune paralysis--results of a descriptive, explorative study. Crit Care [Internet].2016 [Citado 17/11/2019];20:93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056672/>
29. Davies R, O'Dea K, Gordon A. Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? J Intensive Care Soc [Internet].2018 [Citado 29/05/2019];19(4):326-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515242/>
30. Ding R, Meng Y, Ma X. The Central Role of the Inflammatory Response in Understanding the Heterogeneity of Sepsis-3. Biomed Res Int [Internet].2018 [Citado 16/02/2020];2018:5086516. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977913/>
31. Liu Q, Li CS. Programmed Cell Death-1/Programmed Death-ligand 1 Pathway: A New Target for Sepsis. Chin Med J (Engl) [Internet].2017 [Citado 26/11/2019];130(8):986-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397730/>
32. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Pediatr Crit Care Med [Internet].2017 [Citado 15/09/2019];18(3 Supl 1):S4-S16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248829/>
33. Manzanares Arévalo MM. Comportamiento clínico de la sepsis grave / shock séptico en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, del Hospital Alemán Nicaragüense, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2016 [Tesis Especialidad Pediatría]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2017 [Citado 16/04/2019]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/4453/1/96912.pdf>
34. Peters van Ton AM, Kox M, Abdo WF, Pickkers P. Precision Immunotherapy for Sepsis. Front Immunol. 2018; 9:1926.
35. Sims CR, Nguyen TC, Mayeux PR. Could Biomarkers Direct Therapy for the Septic Patient?. J Pharmacol Exp Ther [Internet].2016 [Citado 14/03/2020];357(2):228-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857961/>
36. Winkler MS, Rissiek A, Prießler M, Schwedhelm E, Robbe L, Bauer A, *et al.* Human leucocyte antigen (HLA-DR) gene expression is reduced in sepsis and correlates with impaired TNF $\alpha$  response: A diagnostic tool for immunosuppression?. PLoS One [Internet].2017 [Citado 30/11/2019];12(8):e0182427. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771573/>

37. Dueñas Castell C, Ortiz Ruiz G, Borré Naranjo D. Sepsis: A Definition Under Construction. En: Ortiz Ruiz G, Dueñas Castell C.eds. Sepsis [Internet]. New York: Springer; 2018 [Citado 24/11/2019]. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7_1)
38. Liu F, Wang HM, Wang T, Zhang YM, Zhu X. The efficacy of thymosin  $\alpha$ 1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Infectious Diseases [Internet].2016 [Citado 03/11/2019];16:488. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc4906180>
39. Dominari A, Hathaway Iii D, Pandav K, Matos W, Biswas S, Reddy G, *et al.* Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature. World J Virol [Internet].2020 [Citado 17/03/2020];9(5):67-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33362999/>
40. Rodríguez Martín R, Vega Sánchez H, Peláez Borges A. Biomoduladores tímicos. Revista Cub Farm [Internet].1988 [Citado 17/01/2020];22(2):72-83. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-74709>
41. MINSAP. Formulario Nacional de Medicamentos. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [Citado 06/03/2019]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/formulario/formulario.htm>
42. Suárez Formigo GM, Saavedra Hernández D. Biomodulina T May Restore Immunity in Older Adults. MEDICC Rev [Internet].2020 [Citado 01/08/2020];22(3):54-6. Disponible en: <https://mediccreview.org/biomodulina-t-may-restore-immunity-in-older-adults/>
43. Saavedra D, Fuertes SA, Suárez GM, González A, Lorenzo Luaces P, García B, *et al.* Biomodulina T partially restores immunosenescent CD4 and CD8 T cell compartments in the elderly. Exp Gerontol [Internet]. 2019 [Citado 16/01/2020];124:110633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207285/>
44. Mollineda Tocaronte O, Martínez González A, Rabaza Perez J, Hernández Fernández C, Romero del So J. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. Rev Cubana Pediatr [Internet].1999 [Citado 18/02/2020];71(4):191-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v71n4/ped01499.pdf>
45. Christian L, Rodríguez R, Rabassa J, Santamaría M, Romero JM. Hormonas Tímicas solas o combinadas. Su efecto sobre el Timo en niños con infecciones recurrentes. En: IV Congreso Nacional y VI Jornada Latinoamericana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional; 2001 may 14-18; La Habana [Internet]. La Habana Sociedad Cubana De Hematología; 2001 [Citado 16/01/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/eventos/hematologia/hematologia>
46. Christian LR. Biomodulina T: Cruzada por la vida. Revista Ciencia para la Vida. 2003;8:30-1.
47. Hernández A, Marín X, Martínez J. Efecto de la Biomodulina T en el tratamiento de la Uveítis Anterior. La Habana: Hospital Calixto García;1997.

#### Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

#### Contribución de autoría

Mary Carmen Reyes Zamora: Investigación; Metodología; Administración del proyecto; Supervisión; Visualización; Redacción-borrador original; Redacción-revisión y edición.

Yoandra Acevedo Rodríguez: Conceptualización; Metodología; Administración del proyecto; Redacción-borrador original; Redacción-revisión y edición.

Suset Rodríguez Chávez: Curación de datos; *Software*; Redacción-borrador original; Redacción-revisión y edición.

Todas las autoras participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.