



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y
BIOTECNOLOGÍA
CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA



Estado actual de biomoduladores del timo

Trabajo de titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniero Bioquímico, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Autor: Evelyn Vanessa López Espín

Tutor: PhD. Orestes Darío López Hernández

Ambato - Ecuador

Enero - 2021

APROBACIÓN TUTOR

PhD. Orestes López Hernández

CERTIFICA

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la Modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que corresponde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad.

Ambato, 21 de diciembre de 2020

.....

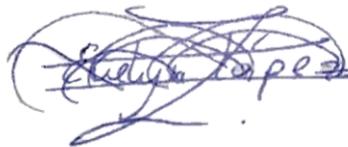
PhD. Orestes Darío López Hernández

C.I. 175478486-4

TUTOR

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Evelyn Vanessa López Espín, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniero Bioquímico, son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas.



.....
Evelyn Vanessa López Espín

C.I. 185011172-3

AUTOR

APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos Profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para consistencia firman:

.....

Presidente del Tribunal
Dra. Liliana Cerda

.....

Ing. Mario Daniel García Solís, PhD.
CI: 1103605471

.....

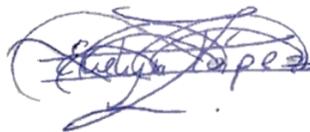
Ing. Mayra Fernanda Chico Terán, MSc.
CI: 1003327044

Ambato, 11 de enero de 2021

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este trabajo de titulación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación según las normas de la Institución.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



.....
Evelyn Vanessa López Espín

C.I. 185011172-3

AUTOR

DEDICATORIA

A mis padres

Por su gran apoyo a largo de la carrera, que me enseñaron que con trabajo constante todo se logra el cual difícilmente se los podré pagar y a los cuales espero llenar de orgullo siempre y no fallarles.

A mi hermano

Que siempre me ha apoyado en lo que he necesitado en mis apuros y malos ratos, él ahí a estado, espero nunca faltarle.

A mis amigos de la carrera Katherine, Jeremías, Javier

Que con empujones nos impulsábamos a seguir a ser constantes no desfallecer, que a veces existen las injusticias pero siempre habrá amigos que te apoyen, gracias chicos por estar ahí.

A todos mis amigos y personas que se fueron de la carrera Kerwin, Raquel

Que aunque no llegamos a la misma meta, me alegra que llegaron a una meta y lograron sus propósitos al no dejarse vencer por una caída.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme la vida, la salud y la oportunidad de titularme en esta época de complicaciones y encierro.

A mi madre a la cual le debo tantos consejos recibidos para aprender a lidiar con ciertas situaciones de la vida.

A mi padre hombre fuerte y duro al que admiro, que no me dejó rendirme de estudiar lo que yo había elegido y nunca dejó de apoyarme.

Al PhD. Orestes López por su gran paciencia y guía durante la realización de este trabajo, además por darme la confianza de realizarlo.

A mi novio por acompañarme durante el desarrollo de mi trabajo de titulación además de su apoyo incondicional y cariño.

A mi querido amigo Diego que me supo guiar durante todo el transcurso de la carrera y preocuparse porque las cosas salieran bien.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN TUTOR	ii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iii
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO	iv
DERECHOS DE AUTOR	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	viii
Índice de tablas.....	x
Índice de figuras	x
RESUMEN EJECUTIVO	xi
ABSTRACT	xii
Capítulo I. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Antecedentes Investigativos.....	1
Biomoduladores	1
El Timo	4
Hormonas Tímicas	4
Biomoduladores Timicos (BMT).....	5
Biomodulina T	6
Síntesis de Hormonas Timicas, Biomoduladores & Biomodulina T	7
Estudio de caso.....	9
1.2. OBJETIVOS.....	14
Objetivo General:	14
Objetivos Específicos:.....	14
Hipótesis.....	14
Hipótesis Nula.....	14
Hipótesis Alternativa.....	14
Variables	14

CAPÍTULO II.-METODOLOGÍA.	15
2.1. Definición del problema.....	15
2.2. Búsqueda de la información.....	15
2.3. Diseño de la investigación	15
2.4. Localización	16
2.5. Organización de la información	16
2.6. Análisis de la información.....	17
2.7. Materiales y Métodos.....	17
CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
3.1. Extractos tímicos.....	19
3.1.1. Timomodulina.....	19
3.1.2. t-activina.....	21
Experimentación en ratones	21
3.2. Biomodulina T	23
3.3. Sustancias con actividad inmunomoduladora.....	24
3.3.1. Uso de inmunomodulador en animales reproductores	25
Tratamiento en gallinas ponedoras.....	25
Tratamiento de codornices	26
3.4. Biomoduladores desarrollados a partir de organismos vivos.....	28
3.4.1. Utilización de Biomoduladores en animales de crianza.	29
3.5. Comprobación de hipótesis	30
CAPITULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	31
4.1 Conclusiones	31
4.2 Recomendaciones.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

Índice de tablas

Tabla 1.- Receptores opioides y sus agonistas	2
Tabla 2.- Seguimiento de la evaluación clínica y de laboratorio en los pacientes tratados con biomodulina T	10
Tabla 3.- Valores de las dimensiones tímicas antes del tratamiento en los grupos estudiados (mm).....	11
Tabla 4.- Valores del índice ponderal antes y después del tratamiento	11

Índice de figuras

Figura 1.- Acción biomoduladora de la respuesta inmune regulada por citosinas.....	1
Figura 2.- Efecto del SNC 80 en la producción de TNF- α y óxido nítrico por macrófagos de bazo.....	3
Figura 3.- Valores de las dimensiones tímicas después del tratamiento (mm).	12
Figura 4.- Valores del índice de incremento de las dimensiones tímicas posteriores al tratamiento (mm).....	12
Figura 5.- Valores de las áreas tímicas en niños con infecciones recurrentes (mm).	13
Figura 6. Condición física reflejada por regresión del peso sobre la longitud del tarso en codornices tratadas con inmunomoduladores orales.	27

RESUMEN EJECUTIVO

El timo es un órgano cervicotorácico, único y de tamaño mediano, situado en la base del cuello y parte superior del mediastino. Junto con la médula ósea es uno de los dos órganos primarios del sistema inmune y ejerciendo su función fundamentalmente en los neonatos y en los infantes. Entra en regresión a partir de la pubertad, aunque algunos autores plantean que la involución puede comenzar en la etapa final de la infancia cuando los principales tejidos linfoides están adecuadamente desarrollados. Interviene sinérgicamente con otras glándulas de secreción interna como la tiroides, suprarrenal, hipófisis, para elaborar sustancias necesarias para el desarrollo general del organismo; estas sustancias son conocidas como biomoduladores, pues su función principal es controlar y modular el correcto funcionamiento del mismo. Con la aparición de enfermedades que atacan el sistema inmunológico se ha ido incrementando la necesidad de crear nuevas alternativas para su tratamiento; mediante la investigación y experimentación se han desarrollado biomoduladores capaces de equilibrar y reforzar el sistema inmune frente a estas afecciones; con origen siempre natural, ya sea vegetal, animal o mineral, los métodos que se usan para su extracción, aislación y purificación, son diversos, los más usados son mediante experimentación en animales y cultivo en laboratorio.

Palabras clave: Timo, Biomodulina, T-activin, biomoduladores, sistema inmunológico.

ABSTRACT

The thymus is a single, medium-sized cervicothoracic organ located at the base of the neck and upper part of the mediastinum. Together with the bone marrow, it is one of the two primary organs of the immune system and its function is mainly in neonates and infants. It regresses after puberty, although some authors suggest that involution can begin in the final stage of childhood when the main lymphoid tissues are adequately developed. It intervenes synergistically with other internal secretion glands such as the thyroid, adrenal, and pituitary glands, to produce substances necessary for the general development of the organism; These substances are known as biomodulators, since their main function is to control and modulate its correct functioning. With the appearance of diseases that attack the immune system, the need to create new alternatives for their treatment has increased; Through research and experimentation, biomodulators capable of balancing and strengthening the immune system have been developed against these conditions; Always natural in origin, be it vegetable, animal or mineral, the methods used for its extraction, isolation and purification are diverse, the most used are through experimentation on animals and laboratory culture.

Keywords: Thymus, Biomodulin, T-activin, biomodulators, immune system.

Capítulo I. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes Investigativos

Biomoduladores

Son aquellos fármacos de origen natural que colaboran en mantener y mejorar las funciones biológicas y vitales del organismo complementando el tratamiento de diversas patologías. (MARINHO, 2017) Son capaces de modificar respuestas biológicas, los cuales al actuar en forma secuencial conducen a la diferenciación de los linfocitos T. Induciendo efectos específicos y/o inespecíficos sobre la respuesta inmune, lo que produce al final una mejoría en la salud del paciente. (Álvarez J. C., 2013). 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. (López, 2000).

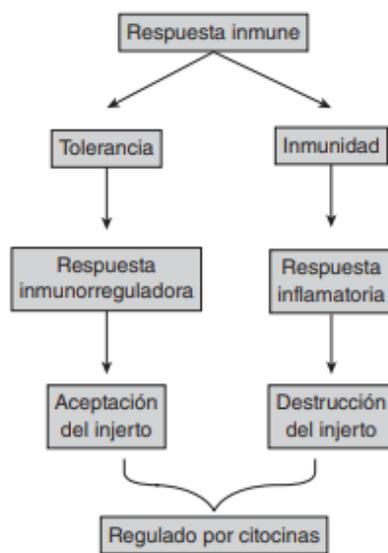


Figura 1.- Acción biomoduladora de la respuesta inmune regulada por citosinas.

Fuente: (Álvarez J. C., 2013)

(Santiago, Garcia, & Suarez, 2008) Demostraron que el uso de opioides afecta tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Durante el estrés, el cerebro induce la liberación de hormonas, tales como los glucocorticoides, que no sólo producen analgesia, sino

también causan inmunosupresión. A su vez, las células del sistema inmune liberan citocinas que afectan al SNC. Se puede entonces inferir que una sustancia que afecte al SNC podría alterar también al sistema inmune y viceversa. Los opioides inducen la mayoría de sus efectos farmacológicos en el SNC, sin embargo, también interactúan con el sistema inmune alterando la función de los macrófagos, linfocitos y células NK, y de esta forma incrementan la susceptibilidad de los organismos a enfermedades infecciosas y cáncer. (Álvarez J. C., 2013)

La actividad de los opioides depende de su unión a receptores de alta afinidad llamados μ , κ , y δ presentes en el cerebro y en las células del sistema inmune. (Caballero, 2001)

Tabla 1.- Receptores opioides y sus agonistas

Tipo de receptor opioide (aminoácidos)	Endógenos	Exógenos
μ (334-398)	β -endorfina β -neoendorfina	Morfina DAMGO DAMEA, DLAB Fentanil Metadona Buprenorfina ^a Sulfentanil
δ (372)	Leu-encefalina Met-encefalina Deltorfina	SNC 80 ^b DPDPE DADLE
κ (380)	Dinorfina-A	U50, 488 U69, 593 Bremazocina

a. Opioide tipo agonista/antagonista.
b. SNC 80 (+) -4-((alfa R)-alfa-((2S, 5R)-4-allil-2, 5-dimetil-1-piperazinil)-3-metoxibenzil)-N, N-dietil-benzamida.

Fuente: Caballero (2001)

En (1989), Weber y Pert demostraron que el sitio preciso de acción opioide en el cerebro para regular respuestas inmunes, estaba confinado a una región cerebral conocida como materia gris del periacueducto del mesencéfalo (*periacueductal gray matter, PAG*), (Caballero, 2001) “pero no en otros sitios neuroanatómicos que contienen receptores de opioides como el núcleo arqueado, el hipotálamo anterior, la amígdala media o el hipocampo dorsal”.

Los biomoduladores producidos por el sistema inmune podrían regular su propia expresión y la expresión de tales componentes en el sistema neuroendocrino y viceversa. (Gurrutxaga, 2016) El SNC expresa citocinas, mientras que el sistema inmune tiene la capacidad de producir neuropéptidos. Un entendimiento más preciso de los efectos de alteraciones en dichos sistemas que condicionan al organismo a ser más susceptible a enfermedades, podría esclarecer el cómo las perturbaciones en un sistema, tales como la estimulación neuroendocrina inducida por el estrés, afectan al sistema inmune en el desarrollo de enfermedades infecciosas, autoinmunes, inflamatorias y cáncer. La definición molecular y anatómica de los múltiples niveles de interacción de los sistemas inmune y neuroendocrino permitiría un diseño más racional de drogas para tratar enfermedades infecciosas y cáncer.

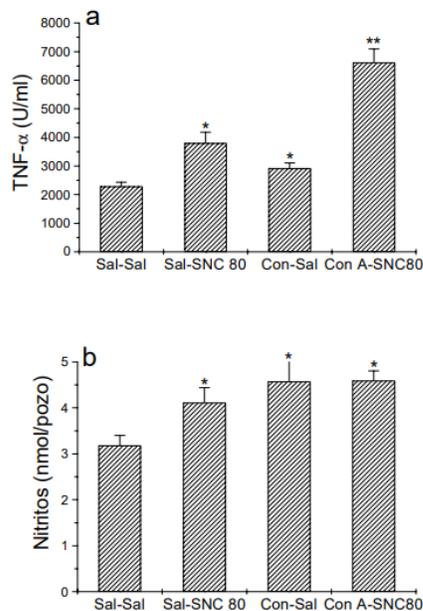


Figura 2.- Efecto del SNC 80 en la producción de TNF- α y óxido nítrico por macrófagos de bazo. Suspensiones de células de bazo/ml de ratas tratadas intravenosamente con SNC 80 y concanavalina A se incubaron por 4 h (TNF- α) y 72 h (nitritos) a 37 °C, en presencia de LPS (25 ng/ml). Posteriormente se determinaron los niveles de TNF- α (a) y nitritos (b) en los sobrenadantes. **, P < 0.001; *P < 0.01 comparado con la respuesta de animales control inyectados sólo con solución salina.

Fuente: Caballero (2001)

El Timo

Es un órgano linfoide primario y especializado del sistema inmunológico tiene forma de glándula de dos lóbulos se encuentra en la cavidad superior del pecho, formado por linfocitos T encargadas de la inmunidad celular. El Timo es el lugar en donde se da la maduración de los linfocitos T para su posterior distribución en la sangre como respuesta inmune que provoca la activación de determinadas células inmunes para combatir la infección. (Alcaraz, 2019) Lis linfocitos T se diferencian en 3 tipos, en el timo:

- Células T citotóxicas. Se unen directamente a los antígenos del patógeno y lo eliminan.
- Células T auxiliares. Precipitan la producción de anticuerpos por los Linfocitos B y también producen sustancias que activan otras células T.
- Células T reguladoras. También reciben el nombre de células T supresoras porque suprimen la respuesta de las células B y otras células T a los antígenos.

El timo produce una serie de proteínas con función hormonal que ayudan a madurar y diferenciar a los linfocitos T. Algunas de estas hormonas, como las denominadas Timpopoetin y Timulina inducen la diferenciación de los linfocitos T, mejorando su función inmunológica. De hecho, la Timusina aumenta la respuesta inmune. (Alcaraz, 2019)

Hormonas Tímicas

Las hormonas tímicas o timosina, mejor caracterizadas son: la fracción 5 de la timosina (TF5), la timopentina (TP5), la protimosina 1 (ProT1), la timosina 1 (T1), las timosinas 7, 3 y 4 (T4), el gen de la timosina 10, la timosina 10 y la 15, y el factor humoral tímico gama 2 (THF-2). (Peña, 2019) Los timocitos entran al timo a través de vasos grandes en el límite entre la corteza y la médula, y viajan a través de estas hasta su salida del timo.

Para (Pasala S, 2015) “La función del órgano se ejerce predominante en los neonatos y en los niños, entra en regresión a partir de la pubertad, cuando los principales tejidos linfoides están plenamente desarrollados”. La función del órgano se ejerce predominante en los neonatos y en los niños, entra en regresión a partir de la pubertad, cuando los

principales tejidos linfoides están plenamente desarrollados. Generalmente consta de dos lóbulos, envueltos por una capa de tejido conectivo que los mantiene unidos; mientras que una cápsula delimita cada uno. Su estructura aparece completamente desarrollada en el tercer mes de gestación (de 12 a 15 g); continúa creciendo hasta la pubertad donde alcanza su máximo crecimiento (entre 30 y 40 g); después involucrena y en la edad adulta pesa unos 10 o 15 g; al ser sustituido el tejido tímico por tejido adiposo y conectivo. Se encuentran ubicados en la médula del timo y su función es la de segregar linfopoyetina estromal tímica, sustancia que genera apoptosis contra los linfocitos que ataquen a los tejidos sanos. Peña (2019).

- La timulina, se une ávidamente a los receptores de los linfocitos inmaduros para inducir la síntesis de marcadores de superficie de células T.
- El factor humoral tímico, es esencial para la diferenciación y expansión clonal de linfocitos T.
- La timopoyetina, promueve la diferenciación de los timocitos, aunque puede tener otras funciones no directamente relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha visto que tiene una gran afinidad para unirse a los receptores de acetilcolina y se sospecha que está involucrada en la patogénesis de la miastenia gravis.
- A la timosina, se le habían atribuido varios efectos inmunomoduladores. En la actualidad se ha demostrado que aparece como una molécula la protimosina, la cual actúa como un péptido señal, cuyo objeto diana es el núcleo. No se encuentra confinada al timo y aunque pueda jugar un papel en la replicación del ADN no existen pruebas de que sea liberada de la célula por lo que probablemente no tenga ningún efecto paracrino en el timo, sino autocrino. (Piña, Pérez, Reyes, & León, 2004)

Biomoduladores Tímicos (BMT)

Se describen un conjunto de extractos y sustancias purificadas que han sido caracterizados parcial o totalmente, cuya fuente de obtención principal es el Timo y que son capaces de modificar respuestas biológicas. Dada la gran variabilidad de factores obtenidos, constituyen un Sistema de Biomoduladores Tímicos (SBMT), los cuales al actuar en forma secuencial conducen a la diferenciación de los linfocitos T. Se utilizan

en patologías tales como: enfermedades infecciosas, inmunodeficiencias primarias, SIDA, enfermedades autoinmunes, cáncer y otras asociadas al proceso de envejecimiento, dada su extraordinaria importancia en la modificación de respuestas biológicas. (Rodríguez Martín, Vega Sánchez, & Peláez Borges, 1988).

Biomodulina T

La Biomodulina T (BM T) es un medicamento natural compuesto por hormonas del timo de naturaleza polipeptídica, obtenido por un procedimiento original, (Ríos M, 1993) que tiene un efecto inmunomodulador, caracterizado por la inducción de la diferenciación de linfocitos T y carece de toxicidad, y como dice (Alfonso, 1993) no produce alteraciones en los órganos y tejidos ni interferencia negativa en las funciones de los sistemas fundamentales.

La biomodulina-T (BT) que comenzó a fabricarse en 1989 y obtuvo su registro sanitario en Cuba en 1994 por su efecto inmunomodulador. (CECMED, 1994) Este medicamento de composición polipeptídica es una fracción obtenida del timo bovino. Se conoce el efecto de los derivados del timo en la diferenciación y regulación de las subpoblaciones linfocitarias, efectos comprobados en estudios preclínicos y clínicos con este producto, así como no se encontraron alteraciones en los estudios hematológicos, bioquímicos y toxicológicos realizados. (Antonio, 2007)

En 1995 en el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana se demostró el efecto antiinflamatorio de la BT, al determinarse que inhibe la liberación del ácido araquidónico por los macrófagos activados y por ende no se liberan las citoquinas inflamatorias. (Cofiño, 1995)

Teniendo en cuenta los dos efectos anteriormente señalados, se realizaron diversos ensayos clínicos utilizando altas dosis de BT en la exacerbación de múltiples enfermedades, donde se demostró la eficacia de este medicamento. (Rodríguez L. , 2004)

Síntesis de Hormonas Timicas, Biomoduladores & Biomodulina T

Las experiencias de Glick, Claman y Talmage (1963) al someter a animales adultos a la timectomía y luego a la inyección de bacterias, otros antígenos particulados e injertos de tejidos de otros animales, lograron demostrar que la ablación del órgano producía ciertos cambios desfavorables en la respuesta inmune sobre todo en la capacidad de sintetizar anticuerpos específicos y en el rechazo de tejidos ajenos. Si bien estas experiencias conmovieron el saber de entonces, había pasado inadvertido el hecho de que habían señalado que la timectomía prevenía el desarrollo de la leucemia linfoidea en familias consanguíneas de ratones, que espontáneamente desarrollaban la enfermedad al llegar los animales a cierta edad. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2013)

Conjuntamente con (G., 1982) estableció una serie de graves alteraciones que ocasionaba la extirpación precoz del órgano sintetizándolas en : 1) sobre el crecimiento; 2) sobre los órganos linfáticos; 3) sobre los linfocitos; 4) sobre la respuesta inmune en sí misma; 5) sobre la supervivencia y 6) sobre el metabolismo. En los animales se describen la “wasting disease” (síndrome caquético) y la “runt disease” (envejecimiento prematuro y muerte) como consecuencia de la timectomía neonatal. (p. 67)

La timosina-alfa-1 ($\alpha 1$) es un péptido recombinante análogo al natural sintetizado en el timo, que, inhibiría la replicación viral, el crecimiento neoplásico y aumentaría la diferenciación linfocitaria T y de NKC con producción de IFN- γ , IL-2 e IL-3 reduciendo la apoptosis de los LT. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2013)

Intentando resaltar lo más importante de lo tratado sobre el timo se señala que sus factores hormonales eran responsables de:

1. la regulación de la linfopoyesis in situ;
2. el mantenimiento de la viabilidad del timocito que va a colonizar un órgano linfopoyético y
3. la estimulación de la linfopoyesis en los tejidos linfoides con producción de plasmocitos que son los que sintetizan las inmunoglobulinas y de linfocitos

pequeños responsables de la alergia tardía, pero que era prematuro sostener que una misma hormona era capaz de ejercer todas estas funciones.

Así, trató de establecer una función timotrópica y otra linfotrópica, más con criterio pedagógico y con prudencia investigativa que con pruebas concretas de su hipótesis. Sin embargo, las interrelaciones (timo vs sistema endocrino) fueron sospechadas desde 1964 con los trabajos de Levey. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2013)

El timo es el encargado de sintetizar la hormona timulina, timopoyetina, factor humoral tímico, timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T y ácidos básicos como; ADN, ARN, ATP y la colinesteraza, elementos importantes en los movimientos de los músculos que intervienen en el proceso de aferencia y eferencia del sistema nervioso central y periférico. (Piña C. N., 2004)

Las células epiteliales sintetizan varios péptidos que han sido considerados como hormonas tímicas y un factor mitogénico, producido por los macrófagos, todas estas sustancias, son responsables de la multiplicación, condicionamiento (o adiestramiento o preprocesamiento) y capacitación de los promielocitos que llegan al timo, para su transformación en linfocitos T. (Sáez Vega, 2003)

No se conoce bien la función de estas hormonas, en la actualidad no se mantienen las afirmaciones iniciales respecto a que eran liberadas al torrente sanguíneo. Parece más probable que medien interacciones a corto plazo dentro del propio timo, es decir, que tengan un efecto paracrino. (UNAM, 2003)

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. 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. (Rodríguez RR, 1997)

Estudio de caso

En Cuba (Gonzales, 2007) utilizó la biomodulina T (BT), un producto compuesto por hormonas del timo bovino para el tratamiento de la exacerbación de la EM tipo E-R con buenos resultados.

La importancia del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico de la EM ha sido muy documentada.⁵⁻⁷ Según los nuevos criterios de la enfermedad, cuando (Gonzales, 2007) “no hay una explicación mejor” para la disfunción neurológica, las pruebas paraclínicas (dentro de ellas el LCR) juegan un papel primordial. El LCR es utilizado en el diagnóstico de la EM para identificar la síntesis intratecal (SIT) de inmunoglobulinas, representada cuantitativamente por el índice IgG y cualitativamente por la detección de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR, pero no en el suero. La permeabilidad de la barrera sangre-LCR también puede estar alterada, sobre todo durante los periodos de exacerbación de la enfermedad y en las formas progresivas. (Agramonte, 2005)

Ya desde la década de los 80 se planteaba que las terapias que logaran la reducción del índice IgG podrían mejorar el curso de la EM,¹¹ por lo que se consideró importante realizar una evaluación del LCR en el curso del tratamiento con BT, como una medida adicional de la eficacia del mismo. (Gonzales, 2007)

En la tabla 2 se presenta la evaluación clínica (EDSS) y las variables de LCR de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con BT, a los seis y los 12 meses de iniciado el mismo (Fernández, 2005). El análisis estadístico empleado para las variables cuantitativas (prueba de Friedman ANOVA) demostró que a los 12 meses de tratamiento había una mejoría significativa ($p < 0.05$) en la evaluación clínica de los pacientes medida según la escala de Kurtzke (EDSS). Sin embargo, no se observaron variaciones de la concentración de PT ni del índice IgG a los seis y a los 12 meses de tratamiento. El porcentaje de pacientes con daño de la BS-LCR se mantuvo prácticamente igual antes del tratamiento, a los seis y a los 12 meses (entre 20 y 25 % de los pacientes). (Gurrutxaga, 2016).

Tabla 2.- Seguimiento de la evaluación clínica y de laboratorio en los pacientes tratados con biomodulina T

Tiempo de tratamiento	EDSS *	PT (mg/dL)	Índice IgG	Daño BS-LCR (%)	Síntesis IT IgG (%)	B.O. (%)
Inicial	4.6 ± 0.5 (19)	52.3 ± 9.8 (19)	1.29 ± 0.25 (16)	20.0% (15)	68.7% (16)	68.4% (19)
6 meses	4.1 ± 0.5 (19)	57.5 ± 7.8 (18)	1.22 ± 0.24 (15)	26.7% (15)	60.0% (15)	64.7% (17)
12 meses	2.8 ± 0.9 (12)	58.7 ± 9.4 (12)	1.31 ± 0.32 (9)	25.0% (8)	55.6% (9)	58.3% (12)

* Friedman ANOVA (N = 5, gl = 2) = 6.0; p = 0.049. Entre paréntesis número total de pacientes. BS-LCR: Barrera sangre-LCR. Síntesis IT: Síntesis intratecal.

Fuente: Gonzales (2007)

(Cabrera-Gómez, 2000) Concluyen que cuando se subdividieron los pacientes de acuerdo con la severidad clínica inicial según la escala de Kurtzke (1-4 y 5-8) y a la respuesta clínica después del tratamiento (igual, mejor o peor), tampoco se observaron variaciones significativas en los resultados de los parámetros del LCR antes y después del tratamiento: PT, índice IgG, así como porcentaje de pacientes con daño de la BS-LCR, síntesis intratecal de IgG y BOC (datos no mostrados).

Por otro lado, en el estudio de (López, 2000) con su investigación del “efecto de la biomodulina T 1000 sobre el timo en niños con infecciones recurrentes” sostiene que:

Entre las causas que provocan estas infecciones se hallan los defectos en la inmunidad, producto de inmunodeficiencias 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. (p. 1)

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 (Chevalier P, 1994). Todos los niños no habían consumido esteroides 45 días anteriores al estudio, por los efectos directos que tienen sobre el timo la desnutrición y los esteroides. (López, 2000)

Con respecto a los grupos estudiados 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; sin embargo, al culminar el tratamiento en ambos grupos las dimensiones de ambos lóbulos tímicos y el área total eran similares en ambos grupo. El índice de incremento de las áreas tímicas fue significativamente mayor en el Grupo 2 con respecto al Grupo 1.

Tabla 3.- 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 X x/-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.

Fuente: (López, 2000)

Tabla 4.- Valores del índice ponderal antes y después del tratamiento

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.

Fuente: (López, 2000)

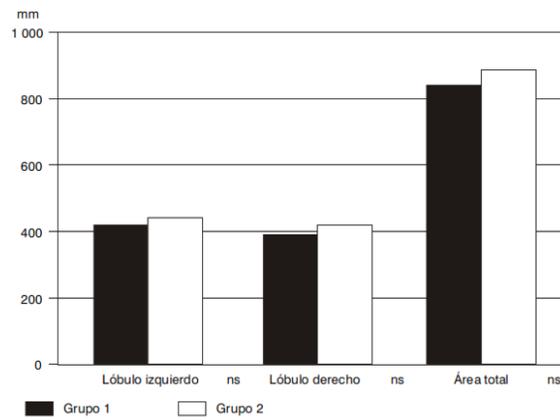


Figura 3.- Valores de las dimensiones tímicas después del tratamiento (mm).
Fuente: (López, 2000)

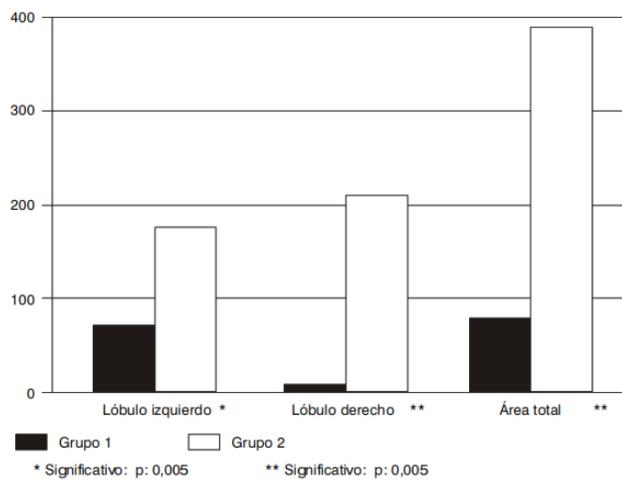


Figura 4.- Valores del índice de incremento de las dimensiones tímicas posteriores al tratamiento (mm).
Fuente: (López, 2000)

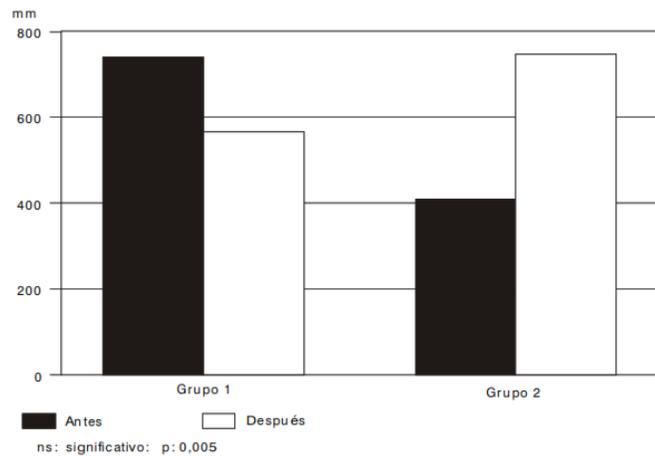


Figura 5.- Valores de las áreas tímicas en niños con infecciones recurrentes (mm).

Fuente: (López, 2000)

En palabras de (Inclán GV, 1991) “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”. 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. (Chevalier P, 1994)

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. (Chevalier P, 1994)

1.2. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Analizar la factibilidad de producir biomoduladores del timo y la Biomodulina T a partir de revisión bibliográfica actualizada.

Objetivos Específicos:

- Registrar la información obtenida a lo largo de diferentes períodos con respecto desarrollo de los biomoduladores.
- Identificar la acción de respuesta inmune que tiene la utilización de biomoduladores en el organismo.
- Determinar los beneficios de la Biomodulina T y sus aplicaciones a diferentes patologías.

Hipótesis

La presencia de Biomoduladores en el organismo humano influye en la respuesta inmune ante el ataque de algún agente externo

Hipótesis Nula

La presencia de Biomoduladores en el organismo humano no influye en la respuesta inmune ante el ataque de algún agente externo.

Hipótesis Alternativa

La presencia de Biomoduladores en el organismo humano si tiene influencia en respuesta inmune ante el ataque de algún agente externo

Variables

Variables Dependiente: Capacidad de acción de la Biomodulina T

Variable Independiente: Biomoduladores

CAPÍTULO II.-METODOLOGÍA.

2.1.Definición del problema

Con el objetivo carácter descriptivo-exploratorio, las preguntas que se formularán serán del tipo: ¿Qué se sabe del tema? ¿Qué características presentan los sujetos afectados? Y se realizará una revisión descriptiva. (Merino Trujillo, 2011)

2.2.Búsqueda de la información

Se partirá principalmente de fuentes primarias que proporciona datos de primera mano, como ejemplo de estos son los libros, revistas científicas, conferencias, etc y para su apoyo las fuentes secundarias y terciarias, además de las bases de datos que son una fuente secundaria de datos homogéneos recuperables actualmente a través de internet, organizados en campos que cubren todos los aspectos de la información (título, autor, resumen, etc.). (Merino Trujillo, 2011). Como lo es Scielo, Scien Direct, MEDLINE (NLM), LILACS

2.3. Diseño de la investigación

El presente proyecto se basa en un estudio bibliográfico, con el tipo de investigación descriptiva que muestra el contenido y contexto de las publicaciones como se presentan en función espacio y tiempo desarrollado, por lo cual se detalla sus contenidos y se realiza una comparación sin modificar ni alterar los resultados publicados en información más actualizada sobre el estado actual de los Biomoduladores del Timo.

Se desarrollará basándose en la información obtenida de publicaciones científicas, comprendiendo el contexto y los términos, como material de estudio relacionado al tema, por lo tanto, se puede acudir como una fuente o referencia de información para lo cual cuenta con los parámetros de inclusión que se necesita para realizar un estudio; la información se obtuvo en base a fuentes de alta confiabilidad con documentos que se han publicado en revistas con de gran impacto a nivel mundial, que tiene una gran influencia y consideración en el ámbito bioquímico y científico, de esta forma sea de utilidad para fundamentar el marco teórico.

Se debe tomar en cuenta la secuencia cronológica debido a que la redacción sea de forma temporal y transversal que se realizó en un tiempo determinado, en una población no específica, en esta revisión no se evidencia relaciones de causa-efecto porque no se mide una secuencia temporal entre variables al ser de naturaleza de estudio descriptivo actualizado.

La sucesión es retrospectiva porque permite analizar publicaciones que se realizaron en un periodo de tiempo pasado, utilizando un gran porcentaje de la información en fuentes de hasta 10 años atrás hasta la presente fecha en el caso de publicaciones científicas y diez años atrás hasta la fecha actual.

El presente trabajo inicia con un análisis y síntesis de los artículos y documentales que permitan evidenciar y orientar resultados en base a los datos obtenidos, para poder plantear los objetivos principales del tema a tratar, definiciones conclusiones y recomendaciones de esta investigación.

En base a buscadores a nivel mundial como: SCOPUS SCIELO, SCIENCE DIRECT.

2.4. Localización

La mayoría de información recabada se obtuvo de Cuba de donde se han publicado la gran mayoría de artículos aquí citados.

2.5. Organización de la información

Se hará de acuerdo a los criterios de selección que entran dentro del tema Biomoduladores del timo y se encuentren dentro de los últimos 6 años de publicación.

Autor y Año	Titulo	Resumen

(Merino Trujillo, 2011)

2.6. Análisis de la información

Se hará de acuerdo al tipo de revisión bibliográfica que se está planteando como los es una actualización de todos los estudios realizados en base a los Biomoduladores del Timo, consecuencias que se extraen de la revisión, propuestas de nuevas hipótesis y líneas de investigación concretas para el futuro. (Merino Trujillo, 2011)

2.7. Materiales y Métodos

La búsqueda se ejecutó en 3 tiempos: en el primer tiempo fueron usadas palabras clave, que se mencionan en el algoritmo resultados de 401 en 0,45 segundos, las mismas publicaciones son de contenido universal y científico lo que permite dar un enfoque estandarizado a la temática para el desarrollo de esa investigación.

En el segundo tiempo se utilizan palabras claves relacionadas con el tema las mismas que se muestran en logaritmo de búsqueda, el fin es buscar un enfoque específico en función de la necesidad del tópico que se requería analizar, en este caso los biomoduladores tímicos; se encontró como resultados un total de 468 en 0,41 segundos.

En el tercer tiempo con los resultados obtenidos de cada de los artículos, se seleccionan aquellos de mayor utilidad, se desarrolla para aplicar criterios de inclusión y exclusión a los artículos encontrados y poder abordar de mejor manera las temáticas y desarrollo del proyecto. (Carrasquilla, 2018)

El proyecto se realizó con las siguientes consideraciones: criterios de inclusión:

1. Criterio de información: hace relación a la mención de los artículos científicos que se seleccionaron para esta revisión bibliográfica como: autor, año metodología y resultados.
2. Criterio de exhaustividad: se seleccionaron aquellos documentos con argumentos muy bien fundamentados de cada autor y por el tipo de estudio recopilando información que permitió la recopilación de información con la finalidad de desarrollar un buen trabajo investigativo.

3. Criterio de actualidad: Se pretendió que el que 70 % de las referencias bibliográficas cumplan con artículos y publicaciones de revistas de no más de 10 años de vigencia, en páginas web oficiales.

(Alvarado, 2012)

Sin embargo se excluyeron todas las publicaciones que no tenían información actualizada o relación con el fin del trabajo de investigación en relación biomoduladores del Timo o a su vez artículos publicados o que se relacionaban con datos ya obtenidos o que no abordaban el tema a profundidad por lo que no aportaban información relevante.

Como finalidad, para redactar de forma adecuada el informe sobre los biomoduladores del Timo se tomaron en cuenta los criterios de redacción y estructura contenido en el documento “Instructivo del reglamento para la obtención del título de tercer nivel UTA” y la “Guía titulación - Revisión Bibliográfica”, donde se detalla las normativas para la realización del trabajo en relación a forma y fondo: estructuración del párrafo, el tipo de letra, medida de los espacios, medida del margen y el orden cronológico para desarrollarlo.

Para estilo de redacción se solicitó el formato de referencias normas tipo APA en su sexta edición.

Se pone a consideración las normativas éticas del presente trabajo de investigación, para lo cual se respeta los principios bioéticos:

- Al citar y respetar los derechos del autoría se cumple las normas de citación, sin recurrir al plagio, y proporcionando el valor y crédito correspondiente de cada escritor.
- Al ser una revisión bibliográfica de tipo documental no se requiere autorizaciones, certificaciones, consentimientos, permisos bioéticos, etc.
- No se infringe ninguna normativa de ética médica que atente contra el bienestar social, siendo un recurso de contenido científico, documental de tipo e investigativo.

(Esquivel, 1999)

CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Extractos tímicos.

La composición de los extractos tímicos varía según la cantidad de hormonas activas aisladas del timo. Se ha demostrado que los extractos tímicos modulan la producción, maduración y activación de los linfocitos T y macrófagos, así como estimulan la conversión de linfocitos T inmaduros en linfocitos T maduros, facilitando la vigilancia antitumoral. El extracto de timo purificado t-activina tiene propiedades de influir positivamente no solo en el estado de las células inmunocompetentes, sino que también tiene una serie de propiedades biorreguladoras, que difieren de los efectos puramente inmunológicos, por ejemplo, influye en el desarrollo y la función de la mayoría de las células y glándulas endocrinas, incluida la glándula pituitaria, así como en el desarrollo de estructuras cerebrales. (Licón, 2011)

3.1.1. Timomodulina

La timomodulina es un polipéptido hormonal obtenido de un lisado ácido de timo de ternera. Contiene un 25 % de polipéptidos y tiene un peso molecular inferior a 10 000 Da. Actúa sobre las células T, B y NK, modulando la proliferación y diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea, sin ninguna toxicidad ni efecto mutagénico reconocido. , incluso en grandes dosis, presentando excelente actividad y absorción cuando se administra por vía oral, sin sufrir una disminución de sus acciones biológicas durante el procesamiento y purificación. Por tanto, es una alternativa terapéutica, en condiciones donde existe un desequilibrio inmunológico en el huésped, manifestado por estados de hipersensibilidad, inmunodeficiencia o neoplasia, funcionando como coadyuvante en combinación con antibióticos, antivirales, antifúngicos, antineoplásicos y con otros inmunoestimuladores, ya que reduce convenientemente la incidencia y recurrencia de infecciones. (Martínez C. E., 2010)

Su aplicación ha sido descrita en diversos estudios clínicos, incluyendo infecciones respiratorias recurrentes, bronquitis crónica, hiperreactividad bronquial, asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica, inmunosupresión por quimioterapia o radioterapia por

neoplasias, etapas iniciales del SIDA e involución tímica de la senescencia. (Maciel, 2000)

En los resultados de (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2011) sobre “La actividad de las 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, presenta sobre la selección de 30 sujetos que padecen rinitis perenne, rinitis estacional y asma bronquial. Con antecedentes familiares hereditarios de atopia, y con valores de IgE sérica total superiores a 210 ± 74 KU / L.

Se incubó un mililitro de la suspensión de linfocitos, cuya viabilidad se evaluó al microscopio mediante un frotis teñido con Giemsa, con $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ de timostimulina humana, con $4 \text{ mg} / \text{ml}$ de timomodulina bovina y con $1,6 \text{ mg} / \text{ml}$ de timosina. $-\alpha-1$, por separado durante 24 horas, después de lo cual se centrifugó la suspensión y se midió la cantidad de IL-4 producida. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2011)

Se concluyó que las concentraciones de IL-4 en el medio de cultivo de linfocitos de las diferentes muestras analizadas arrojaron resultados dispares según el grupo estudiado. Así, los linfocitos de control no atópicos estimulados por timostimulina humana mostraron valores decrecientes con la edad, pero con una media de $3,5 \text{ UI} / \text{ml}$ y una DE ± 1643 ya que el valor máximo fue de $5,20 \text{ UI} / \text{ml}$ (a los 30 años) y menos de $0,80 \text{ UI} / \text{ml}$ (a los 70-79 años). Por su parte, los linfocitos no atópicos fueron tratados con timomodulina bovina, observándose una media de $3 \text{ UI} / \text{ml}$ y una DE $\pm 1,623$ con un valor máximo de $5,40 \text{ UI} / \text{ml}$ (a los 30-39 años) y una mínimo de $1,50 \text{ UI} / \text{ml}$ (a los 70-79 años).

Estos mismos linfocitos control tratados con timomodulina bovina presentan un comportamiento muy similar al anterior con una producción media de IL-4 de $3,00 \text{ UI} / \text{ml}$ con una DE $\pm 1,623$ y una disminución menos marcada con el paso de los años. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”, 2011)

3.1.2. t-activina

La timosina-alfa-1 ($\alpha 1$, t-activina o tactivina) es un péptido recombinante análogo al péptido natural sintetizado en el timo, que inhibiría la replicación viral, el crecimiento neoplásico y aumentaría la diferenciación de linfocitos T y NKC con la producción de IFN- γ , IL-2 e IL-3 reducen la apoptosis de LT. (Alonso, “Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4”.., 2011)

Este producto sintético es idéntico, por su estructura molecular, a la Vmalfasina natural, inicialmente aislada de un extracto de timo, y es una hormona con actividad inmunomoduladora. (Belloso, 2019)

La timosina α -1 es un inmunomodulador importante con otros tipos de timosinas. La timalfasina está ligada a la activación, maduración y diferenciación de células del sistema inmunológico innato (incluidas células polimorfonucleares, células dentítricas, macrófagos y monocitos) y específicas (linfocitos T), estimula la liberación y expresión de los mecanismos moleculares implicados en el sistema inmunológico y, en particular, potencia la respuesta inmunitaria antitumoral y fagocítica. También es capaz de restaurar los parámetros hematológicos e inmunológicos tras la supresión de la médula ósea producida por la quimioterapia. Además de tener usos comunes en inmunidad celular, inmunidad molecular, fagocitosis y procesos tumorales. (Goldstein & E., 2012)

En el campo terapéutico, se usa comúnmente para el tratamiento de neoplasias de hepatitis B-C, virus de inmunodeficiencia adquirida y la timosina alfa se considera un complemento de la vacunación contra la influenza en individuos inmunodeprimidos.

El caso más reciente sobre su uso y tratamiento es un ensayo piloto de timalfasina (Ta1) para prevenir la infección por COVID-19 en pacientes de edad avanzada en diálisis renal usando dosis inyectables de ZADAXIN. (Inova Health System, 2020)

Experimentación en ratones

Se utilizaron ratones machos de la cepa BALB / c en grupos de 5 animales; La línea celular de linfoma murino L5178Y se utilizó como fuente de células tumorales, a una concentración de (2×10^4) en 0,1 ml. (Licón, 2011)

- **Grupos experimentales**

En total, en cada grupo experimental, se administró a cada ratón una dosis de 0,1 ml de la solución de t-activina (equivalente a 10 microgramos del extracto) cada 24 horas durante 10 días durante tres períodos de tiempo.

- Grupo experimental A:

El tratamiento con t-activina se administró 3 días antes de la inoculación del linfoma, al cuarto día se administró el linfoma al mismo tiempo que la dosis diaria de t-activina, que se repitió hasta el final del 10 días de administración.

- Grupo experimental B:

El tratamiento comienza el mismo día inmediatamente después de la inoculación del linfoma, repitiendo una dosis diaria durante 10 días.

- Grupo experimental C:

El tratamiento comienza el séptimo día después de la inoculación del linfoma, al igual que otros tratamientos, la administración es una dosis diaria durante 10 días.

- Grupo de control 1

No fue inoculado con linfoma, solo recibió t-activina durante 10 días.

- Grupo de control 2

No se le administró T-activina, se le inoculó solo con linfoma murino y recibió 0.1 ml de solución salina fisiológica durante 10 días, que es el diluyente de t-activina (para tener el mismo trato que los grupos experimentales)

El hecho de que los ratones del grupo experimental A, con la administración de t-activina antes de la inoculación de las células del linfoma, tuvieran una supervivencia más larga que los ratones sin tratamiento, sugiere que la t-activina promueve un mejor reconocimiento de las células tumorales al facilitar su eliminación por células inmunocompetentes previamente estimuladas por este extracto tímico. Para dilucidar el mecanismo de acción de la t-activina en la activación de la respuesta inmune antitumoral, se realizó un estudio de los niveles de interleucinas INF-gamma y TNF-alfa en el suero y sobrenadante del cultivo de esplenocitos de ratones tratados con se

realizará un linfoma con t-activina antes de la inoculación de células tumorales. (Licón, 2011)

Los ratones sin linfoma, que recibieron t-activina, no mostraron alteración en su comportamiento, mostrando un aspecto completamente sano, lo que demuestra la absoluta seguridad de este inmunomodulador. Para confirmar esta hipótesis, se realizará el estudio histopatológico de órganos linfoides como el timo y el bazo, así como de los principales órganos de desintoxicación, que son el hígado y los riñones. También se realizó el estudio de la exposición de células de linfoma a t-activina *in vitro* para corroborar la ausencia de efecto citotóxico, lo que confirmaría la hipótesis sobre su efecto antitumoral debido exclusivamente a su potencial de inmunomodulación.

3.2. Biomodulina T

Su nombre comercial de venta es Inmunyvital un suplemento desarrollado por el Centro de Biopreparados de Cuba (Biocen) tiene una actividad inmunomoduladora al estimular la mitosis linfoblastoide y así normaliza la diferenciación de los linfocitos T, además tiene actividad cito-reparadora.

La Biomodulina T no presenta toxicidad, avalada por estudios preclínicos, por lo que no produce alteraciones en órganos y tejidos y no interfiere negativamente con las funciones de sistemas fundamentales. (CECMED C. p., 2015)

Cuando se utiliza como tratamiento para infecciones del tracto respiratorio superior y polifarmacia en ancianos y debido al efecto terapéutico de la biomodulina T homeopática en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, actualmente se utiliza como uno de los 22 fármacos contra el Covid-19 en Cuba, de Según estudios realizados en Biocen, Biomodulin t es un inmunomodulador biológico, de origen completamente natural, compuesto por fracciones específicas de timo bovino. Su acción principal es estimular la producción de linfocitos T y potenciar la diferenciación de células linfoblastoides en el timo. (Orihuela, 2014)

La Biomodulina T es útil en condiciones que presentan una difusión inmunológica, principalmente de tipo celular, como infecciones recurrentes en el anciano, infecciones

respiratorias y el enlentecimiento de muchos procesos de la vejez y para compensar los déficits inmunopáticos asociados. Se ha estudiado su aplicación para generar una acción citorrestorativa e inmunomoduladora al estimular la mitosis linfoblastoide y así normalizar la diferenciación de los linfocitos T. (BIOCEN, 2012)

3.3. Sustancias con actividad inmunomoduladora

Se define un inmunomodulador o inmunorregulador como una sustancia capaz de producir un efecto o una modificación de los mecanismos básicos de regulación de la respuesta inmune. Las terapias biológicas pueden diseñarse para reparar, disminuir o aumentar la función del sistema inmunológico. La inmunoestimulación es un recurso profiláctico y terapéutico basado en el uso de plantas, microorganismos y productos sintéticos, capaz de activar mecanismos de defensa corporales específicos y no específicos. (P. Zabrodskii et al., 2010)

El timo es el principal productor de T-lifoncytes y, por lo tanto, es crucial para el sistema inmunológico. Durante la gestación, las células T se desarrollan y llevan marcadores en su superficie celular que se utilizan para identificar cada tipo de célula del cuerpo. Las hormonas tímicas y las interleucinas controlan todas las fases de maduración, diferenciación, reconocimiento de antígenos, proliferación y actividad citotóxica de los linfocitos T. Las hormonas tímicas también participan en la activación de células fagocíticas y células citotóxicas naturales para responder a los antígenos extranjeros. (Spits, 2012). Existen algunos inmunomoduladores de péptidos los cuales se los menciona a continuación:

- Prolactina (PRL) estaría involucrada como inmunomodulador en la patogénesis y fisiopatología de ciertas Enfermedades Autoinmunes.
- La melatonina producida en la glándula pineal y en tejidos extrapineales se encarga de regular diversas funciones fisiológicas mediante receptores específicos o de forma directa en organelos celulares.

3.3.1. Uso de inmunomodulador en animales reproductores

Tratamiento en gallinas ponedoras

Para el desarrollo del trabajo se identificaron dos grupos de la siguiente manera: grupo A (prueba J8) con 55 062 aves, al que se le adicionó el inmunomodulador, vitaminas y aminoácidos.

Grupo B (control D7) con 55 484 aves, a las que se les administró el hepatoprotector. Se tomaron muestras serológicas de ambos grupos para la entidad de Gumboro a las cinco y nueve semanas.

Tipo de experimentación

Se seleccionaron aleatoriamente tres aves cada semana para cada grupo, que fueron pesadas y muestreadas para la serología de la enfermedad de Gumboro (semanas 5 y 9). Los órganos linfoides se extrajeron y se pesaron. (Cortés, 2013)

Resultados

Se observó que el grupo de prueba tiene un crecimiento continuo durante las primeras tres semanas, después de lo cual disminuye a seis semanas, luego vuelve a crecer después de siete semanas. En el grupo de control, el crecimiento ocurre a las dos semanas y entra en un período de mantenimiento del peso de la bolsa de hasta seis semanas, luego aumenta a ocho semanas.

El aumento del tamaño de estos órganos, especialmente en la bursa, donde hay pliegues que contienen muchos folículos linfoides en los que las células linfocíticas se concentran y ordenan en dos zonas, medular y cortical, aumenta la población de células que participan a la respuesta inmune, en particular a las células B. El mismo proceso ocurre en el timo, en el que la diferenciación de las células T se genera en presencia de un antígeno, lo que permite una mejor respuesta inmune.

En cuanto a los pesos de los órganos linfoides, se presentó un mejor desarrollo y mejor uniformidad, lo que confirma la eficacia del inmunomodulador y su acción sobre el sistema linfoide.

Los inmunomoduladores tienen acciones específicas e inespecíficas porque ayudan en la activación de los macrófagos (producción de citosinas que desencadenan la cascada inmune, aprovechando el efecto beneficioso de este sistema de comunicación intercelular), las células T y la producción de 'interlukin 2 (IL-2) y, además, estimulan la maduración de las células T y B. (Martínez C. E., 2010)

Tratamiento de codornices

En el caso del tratamiento de codornices, el estudio se llevó a cabo en 44 pollos de codorniz europea (*Coturnix coturnix*) de 12 semanas de edad (22 machos y 22 hembras) de una granja de producción comercial en Valence. Se proporcionaron alimentos y agua ad libitum durante todo el estudio.

Las 44 codornices se dividieron en cuatro grupos de 12, 11, 11 y 10 cada uno, los pares formados por mitad hembra y mitad macho, y los impares compuestos por 5 y 6 machos cada uno y el resto hembra. (Martínez A. J., 2014)

Tratamientos experimentales realizados

Tres de los cuatro grupos incluidos en el experimento fueron tratados con tres inmunomoduladores diferentes incluidos en cápsulas solubles opacas, mientras que el cuarto se utilizó como grupo de control y recibió las mismas cápsulas sin contenido.

Los inmunomoduladores utilizados fueron los siguientes:

- 4Life Transfer Factor plus Tri-Factor (4Life Trademarks, LLC, Sandy, Salt Lake City, Estados Unidos)
 - 4Life Transfer Factor Tri-Factor (4Life Trademarks, LLC, Sandy, Salt Lake City, Estados Unidos)
 - Equinácea (Arkopharma, Madrid, España)
- (Martínez A. J., 2014)

En todos los grupos experimentales se observó un aumento de la condición física entre el día 0 y los días 15, 30, 45 y 60 del experimento, sin embargo este aumento no es significativo ($P > 0.05$) y por lo tanto no se observaron diferencias significativas en la condición física entre los cuatro grupos.

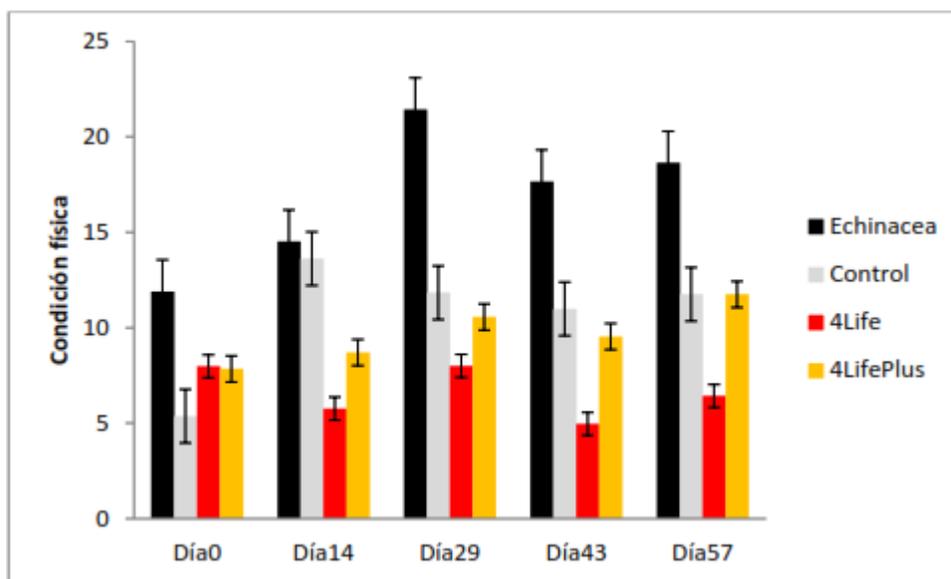


Figura 6. Condición física reflejada por regresión del peso sobre la longitud del tarso en codornices tratadas con inmunomoduladores orales. Las barras de error reflejan la desviación estándar de la media de los índices de los individuos en los grupos experimentales.

Fuente: (Martínez A. J., 2014)

Los resultados obtenidos para las mediciones de microhematocrito y proteína total no difirieron significativamente entre los diferentes grupos. Esto puede deberse a que tampoco hubo diferencias significativas en la condición física entre los grupos.

Estos resultados difieren de los datos obtenidos para el uso de equinácea en diferentes especies con fines inmunomoduladores en los que mejoraron la conversión alimenticia y el rendimiento de la producción.

Resultado

Se han realizado diferentes estudios para evaluar la eficacia de la equinácea como inmunomodulador en animales. (Landy N, 2011), realiza un experimento en el que miden la cantidad de anticuerpos mediante pruebas serológicas en grupos a los que se les ha administrado Equinácea en diferentes dosis e intervalos de tiempo y los comparan con un grupo control y otro al que le administran un antibiótico promotor aumentación.

En la mayoría de los casos, la cantidad de anticuerpos es mayor en los grupos tratados con equinácea. Y concluye que la equinácea tiene la capacidad de aumentar la respuesta inmune humoral, lo que es consistente con la tendencia observada en nuestro estudio.

El tratamiento oral a largo plazo con inmunomoduladores del factor de transferencia parece modular a la baja la respuesta inmune celular de la codorniz europea, siendo este efecto dependiente de la dosis del factor de transferencia.

El tratamiento oral a largo plazo con inmunomoduladores a base de equinácea parece modular a la baja la respuesta inmune celular mientras aumenta la respuesta humoral de la codorniz europea.

3.4. Biomoduladores desarrollados a partir de organismos vivos.

Los probióticos son microorganismos vivos que actúan como poderosos biomoduladores con un efecto positivo en la salud humana. La definición oficial emitida por el comité FAO / OMS es: "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren efectos beneficiosos al huésped". (Toscano M, 2017)

A estos probióticos biomoduladores también se los han denominado "bioterapéuticos" o "farmacobióticos" debido a la idea errónea de que son agentes farmacológicos con un efecto específico sobre una enfermedad; sin embargo, en la actualidad, las diferentes líneas de investigación aportan información más sólida sobre su administración y sus posibles efectos en humanos.

Para que estos sean comercializados legalmente dentro del territorio ecuatoriano, es necesario que sean evaluados antes de su distribución y deben cumplir ciertas características generales establecidas por diferentes estándares internacionales:

1. Deben administrarse en dosis de una concentración mínima de 10^9 microorganismos vivos.
2. Cada cepa debe identificar sus características genotípicas y fenotípicas.
3. Las cepas utilizadas no deberán ser capaces de transmitir factores de patogenicidad.

(Toscano M, 2017)

Adicionalmente de estos biomoduladores probióticos, existen diversos tratamientos para aletargar cuadros traumatológicos o inflamatorios como es el caso del láser terapéutico (LLLT) el cual se utiliza para el tratamiento de úlceras aftosas y en cirugías debido a sus efectos analgésicos y de biomodulación, que estimulan el proceso de curación y, por tanto, el alivio del dolor así como su recurrencia y el proceso inflamatorio sin efectos secundarios. La LLLT tiene efectos positivos de biomodulación y acción estimulante sobre la reparación de tejidos. (Shukla D., 2016)

Los fármacos biomoduladores de preferencia al momento de potenciar el mejoramiento de un cuadro traumatológico es el TRAUMEEL (biomodulador de la inflamación por excelencia), SPASCUPREEL, específico para la musculatura y se utiliza el LYMPHOMYOSOT, como agente drenante y facilitador de la limpieza de la matriz, intoxicado por elementos residuales debido al proceso inflamatorio crónico. Las formas de presentación varían, tableta, crema y gotas infiltrables. Es recomendable administrar en consulta en un entorno infiltrable, se prescribe soporte oral que refuerza el efecto en periodos de interconsultas. Las sesiones, dependiendo de la gravedad y la afectación de la patología, varían, en infiltrables entre 3 y 6 sesiones, en fases agudas para realizar posteriormente una sesión de soporte al mes, hasta que desaparezca la condición. (Ares, 2016)

El producto bioterapéutico por excelencia es el remedio antihomotóxico, aunque también se utilizan productos como el ácido hialurónico y soluciones hipertónicas como el agua esterilizada o la dextrosa. El tratamiento antihomotóxico por busca eliminar las homotoxinas que se acumulan en el organismo y que están perjudicándolo, reforzar los órganos y los tejidos que están debilitados, para su correcto funcionamiento y fortalecer el sistema inmunitario. (Ares, 2016)

3.4.1. Utilización de Biomoduladores en animales de crianza.

Aves: En experimentación se prepararon grupos de experimentación basados en pollos de crianza tratados con biomoduladores, el biomodulador oral soluble se administró a una dosis de 5 ml / 5 litros en agua de bebida cada 24 horas desde el día 1 al día 10 y el biomodulador aditivo premezclado se administró en la comida de 1 g / 1 kg de alimento

del día 11 al día 42. Los alimentos se proporcionaron mediante consumo ad libitum, manteniendo una disponibilidad constante en los comederos. Al finalizar el periodo de experimentación, el grupo experimental T1 con el tratamiento de alimentación con balanceado tradicional y tratado con dosis de infusión de tilo de 25 g presentaba incremento muscular considerable en comparación al grupo de control. (Salvador, 2016)

Cerdos: Para el uso de la suplementación probiótica con *Lactobacillus casei* como biomodulador, se utilizaron 18 cerdas clínicamente sanas, F1 Large White x Landrace, con una edad productiva de tres partos. Los animales fueron alimentados con una dieta comercial y mantenidos en las mismas condiciones ambientales, con una temperatura promedio de 18 ° C. Los sujetos experimentales se dividieron en tres grupos completamente al azar, un grupo control (n = 6), T1 (n = 6) suplementado con 10 x 10⁶ UFC de *L. casei* y T2 suplementado con 10 x 10⁸ UFC de *L. casei*. La variabilidad que se obtuvo en los resultados puede deberse a la capacidad de la cepa probiótica para ejercer un efecto beneficioso, así como a la influencia de factores nutricionales y ambientales, que controlan la flora microbiana y, por tanto, el metabolismo energético para desarrollar un mayor crecimiento de los fetos. (Suárez, 2019)

3.5.Comprobación de hipótesis

Luego de las diferentes revisiones bibliográficas realizadas y al haber aplicado los procedimientos principales de evaluación de veracidad de las mismas:

Ho ≠ 0 Rechazar la hipótesis nula

Ha = 0 Aceptar la hipótesis alternativa con la afirmación de que la presencia de Biomoduladores en el organismo humano si tiene influencia en la respuesta inmune ante el ataque de algún agente externo.

CAPITULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

Al analizar la factibilidad de producir biomoduladores del timo como la Biomodulina T con la revisión bibliográfica realizada se concluye que los métodos descritos para su síntesis son aplicables en laboratorios, debido a que desde su descubrimiento hasta la actualidad estos métodos han sido estandarizados y desarrollados para su distribución y producción en masa. Además se debería tener en consideración que para pruebas en animales de los formulados se ajustaría a normativas ecuatorianas, que a la vez puede ser una dificultad para conseguir la certificación de aprobación del producto.

Una vez registrada la información obtenida a lo largo de diferentes períodos con respecto desarrollo de los biomoduladores y otros tipos de moduladores del sistema inmune, se ha encontrado un gran desarrollo a partir de su extracción con pruebas iniciales, hasta ya su rápida puesta en marcha de uso si la situación lo requiere.

Se identificó que la acción de respuesta inmune obtenida por la utilización de biomoduladores en el organismo, consta en la maduración de linfocitos T a su vez también activándoles, con efecto cito-reparador. Actuando en deficiencias del sistema inmune, enfermedades autoinmunes y ayudar a la mejoría de la involución del sistema inmune a causa de envejecimiento.

Se determinó los beneficios de la Biomodulina T y sus aplicaciones a diferentes patologías como en afecciones respiratorias de niños, modulación para mejorar su desnutrición; en adultos mayores a remediar la mayor cantidad de afecciones que vienen a causa de la edad como lo es la esclerosis múltiple, problemas con los pulmones y vías respiratorias. Y lo más actual en colaborar a disminuir los efectos causados por el virus SARS CoV 19 que afecta principalmente el sistema inmune causando hasta muertes.

4.2 Recomendaciones

- Promocionar los beneficios de la utilización de biomoduladores en el sistema inmune de una persona con defensas bajas.

- Fomentar el desarrollo de inmunomodulador a partir de timo bovino y también con otras especies como de plantas nativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agramonte, R. (2005). *Contribución de la detección de bandas oligoclonales (BOC) en LCR para la confirmación del diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM)*. Revista Mexicana de Neurociencia.
- Alcaraz, J. (19 de 12 de 2019). *Importancia del Timo en las infecciones y el trasplante hematopoyético*. Obtenido de TOPDOCTORS: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/importancia-del-timo-en-las-infecciones-y-el-trasplante-hematopoyetico>
- Alfonso, H. (1993). *Estudio toxicológico de Biomodulina T*. La Habana, Cuba: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Informe de Ensayos Preclínicos presentado al CECMED,.
- Alonso, A. (2011). “*Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4*”. Buenos Aires, Argentina: Prensa méd argent.
- Alonso, A. (2013). “*Actividad de 3 hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4*”. ciencias.org.
- Alvarado, A. (8 de mayo de 2012). *andresalvaradomonroy.blogspot.com*. Obtenido de CRITERIOS DE BUSQUEDA: <http://andresalvaradomonroy.blogspot.com/2012/05/criterios-de-busqueda.html#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20son%20los%20criterios%20de,un%20producto%2C%20servicio%2C%20etc>.
- Álvarez, J. C. (2013). *Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones*. México, D.F.: Gaceta Médica de México; 149:81-8.
- Álvarez, J. C. (2013). *Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones*. . México: Gaceta médica, 149(1), 81-88.
- Antonio, G. M. (2007). *Gámez Morales Lorenzo Antonio pacientes con esclerosis múltiple exacerbante-remitente con biomodulina T*. La Habana, Cuba: Rev Mex Neuroc.
- Ares, F. (2016). *MEDICINA BIOLÓGICA. PRINCIPIOS DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA Y APLICACIÓN CLÍNICA EN PATOLOGÍA DEL PIE*. Madrid, España: Revista Española de Podología.
- Belloso, W. H. (2019). *Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*,. Buenos Aires, Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica,.
- BIOCEN, F. n. (2012). *Biomodulina T*. Centro Nacional de Biopreparados (BioCen).

- Caballero, D. (2001). *Regulación neuroendocrina del sistema inmune*. Monterrey, México: CIENCIA UANL .
- Cabrera-Gómez. (2000). *Esclerosis múltiple en Cuba. Estado actual y perspectivas*. Revista neurológica Argentina.
- Carrasquilla, M. (15 de marzo de 2018). *Scribbr*. Obtenido de Material y Métodos de una revisión bibliográfica: <https://www.scribbr.es/revision-bibliografica/material-y-metodos-de-una-revision-bibliografica/>
- CECMED. (1994). *Documentación para el registro del medicamento biomodulina T inyección IM*. La Habana, Cuba: CECMED.
- CECMED, C. p. (2015). *RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO. Biomodulina T*. CECMED.
- Chevalier P, S. R. (1994). *Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition*. J Nutr Immunol.
- Cofiño, L. (1995). *Estudio de la acción antiinflamatoria de la biomodulina T. Tesis de Diploma*. La Habana, Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana.
- Cortés, L. S. (2013). *Características morfológicas de órganos linfoides y estudios serológicos en levante de ponedoras utilizando un inmunomodulador, vitaminas y aminoácidos*. Bucaramanga, Colombia: Spei Domus; 9(18): 29-36.
- Esquivel, J. M. (1999). *scielo.sa.cr/*. Obtenido de Normas y políticas institucionales para la investigación y experimentación en seres humanos: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-12591999000100008#:~:text=Introducci%C3%B3n%3A,da%C3%B1o%20y%20la%20justicia%20distributiva.
- Fernández, R. (2005). *Gelatinas A y B en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple*. Revista Neurológica Argentina.
- G., C. (1982). *Effect of a thymic extract in a case of angioimmunoblastic lymphadenopathy*. Haematologica.
- Goldstein, A. L., & E., G. (2012). *Introduction for Thymosins in Health and Disease*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Gonzales, A. (2007). *Síntesis intratecal de IgG y permeabilidad de la barrera sangre-LCR en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple tratados con biomodulina T*. Habana 10400, Cuba: Instituto de Neurología y Neurocirugía.
- Gurrutxaga, S. (2016). *Nutrientes e inmunidad*. Nutr Clín Med.

- Inclán GV, B. B. (1991). *alle 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.
- Inova Health System. (2020). *Ensayos clínicos sobre COVID-19: Thymalfasin.* Virginia, E.E.U.U: Nephrology Associates of Northern Virginia, Inc.
- Landy N, G. G. (2011). *The effects of Echinacea purpurea L. (purple coneflower) as an antibiotic growth promoter substitution on performance, carcass characteristics and humoral immune response in broiler chickens.* Journal of Medicinal Plants Research .
- Licón, Y. (2011). *ESTUDIO DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DEL EXTRACTO TÍMICO PURIFICADO T-ACTIVIN EN EL MODELO DEL LINFOMA MURINO.* Avances en la Investigación Científica en el CUCBA.
- López, L. d. (2000). *EFECTO DE LA BIOMODULINA T 1000 SOBRE EL TIMO EN NIÑOS CON INFECCIONES RECURRENTE.* Cuba: Revista Cubana Pediátrica.
- Maciel, B. M. (2000). *Una antigua aliada: la timomodulina.* Servicio Alergia INP.
- MARINHO, W. L. (2017). *Avaliação do efeito biomodulador do laser de baixa intensidade de 3J e 6J sobre as propriedades biomecânicas do tendão do calcâneo de ratos diabéticos.* Repositorio ufpe.
- Martínez, A. J. (2014). *Estudio experimental del uso de inmunomoduladores orales en codorniz europea (Coturnix coturnix) .* Ciudad Real, España: Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC).
- Martínez, C. E. (2010). *Modulación de la respuesta inmune: tendencias actuales.* La Habana, Cúba: Rev Cubana Invest Bioméd v.25 n.4 .
- Merino Trujillo, A. (2011). *Como escribir documentos científicos (Parte 3). Artículo de revisión.* Tabasco: Salud en Tabasco, vol. 17, núm. 1-2, enero-agosto, 2011, pp. 36-40.
- Orihuela, M. G. (2014). *Efecto de la Biomodulina T sobre las infecciones respiratorias altas y la polifarmacia del anciano.* La Habana: Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud .
- P. Zabrodskii et al. (2010). *2003. Suppression of Natural Killer Cells after Acute Intoxication with Alcohols and Cholinotropic Preparations and Their Reactivation with T-Activin.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Vol.135 No. 1, pps 59-61.
- Pasala S, B. T. (2015). *Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System.* Alcohol Res. .

- Peña, O. M. (2019). *Enfermedades del timo por exceso y por defecto*. La Habana, Cuba.: Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.
- Piña, C. N. (2004). *Glándula timo: aspectos morfofuncionales y clínicos*. La Habana: Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos .
- Piña, C., Pérez, G., Reyes, D., & León, M. (2004). *Glándula timo: aspectos morfofuncionales y clínicos. Revisión bibliográfica*. . Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos ISSN:1727-897X Medisur 2004; 2(3).
- Ríos M, F. C. (1993). *Algunos aspectos de la inmunofarmacología de la Biomodulina T*. La habana, Cuba: Congreso de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas, 5.
- Rodríguez Martín, R., Vega Sánchez, H., & Peláez Borges, A. (1988). *Biomoduladores tímicos: revisión bibliográfica / Thymic biomodulators: bibliographic review*. Cuba: Rev. cuba. farm ; 22(2): 72-83, mayo-ago.
- Rodríguez RR. (1997). *Biomodulina T múltiples usos*. La Habana: Avan Med.
- Rodríguez, L. (2004). *Treatment of the exacerbation of multiple sclerosis with biomodulina T* . Brasil: Arquivos de Neuro-psiquiatria. Jornal Oficial da Academia Brasileira de Neurología.
- Rodríguez, R., Vega, H., & Peláez, A. (1988). *Biomoduladores tímicos: revisión bibliográfica / Thymic biomodulators: bibliographic review*. Cuba: Rev. cuba. farm ; 22(2): 72-83, mayo-ago.
- Sáez Vega, J. (2003). *Aprestamiento sensomotor en la orientación de aprendizaje de la Matemática*. MEDISUR.
- Salvador, E. (2016). *EFEECTO DEL USO DE PREBIÓTICO Y PROBIÓTICO SOBRE LA EFICIENCIA PRODUCTIVA (CONSUMO DE ALIMENTO, GANANCRA DE PESO, CONVERSIÓN ALIMENTICIA Y MÉRITO ECONÓMICO) EN POILOS DE ENGORDE COBB 500"* . LAMBAYEQUE, PERÚ: UNIVERSIDAD NACIONAL "PEDRO RUIZ GALLO".
- Santiago, D., Garcia, M., & Suarez, R. (2008). *Efecto terapéutico de la Biomodulina T en pacientes con EPOC*. La Habana, Cuba: Asociación Médica del Caribe. Club de los 120 años.
- Shukla D., M. M. (2016). *Efficacy of Low-Level Laser Therapy in temporomandibular disorders*. National Journal of Maxillofacial Surgery.
- Spits, H. (2012). *Development of ab T-cells in the human thymus*. Nature Reviews. Immunology, Vol 2 pp: 760 -772.

- Suárez, R. B.-B. (2019). *Suplementación probiótica con Lactobacillus casei en cerdas y su efecto sobre los parámetros zootécnicos de los lechones*. . Perú: Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 30(2), 645-654.
- Toscano M, D. G. (2017). *A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use*. Dig Liver Dis .
- UNAM. (17 de noviembre de 2003). *fciencias*. Obtenido de Hormonas: <http://www.fciencias.unam.mx/Cursos/Biología/AnimalesII/horm.html>
- Weber, R. a. (1989). *The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression*. Science 245, 190.