

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García"
Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud

Efecto de la Biomodulina T sobre las infecciones respiratorias altas y la polifarmacia del anciano

Biomoduline T effect in upper respiratory infections and geriatric patients' polypharmacy

Marlene García Orihuela^I, Vladimir Capdevila^{II}, René Suárez Martínez^{III}, Lilliam Rodríguez Rivera^{IV}, Inés Castro González^V

^I Especialista Segundo Grado en Gerontología y Geriatria. Especialista Segundo Grado en Farmacología. MSc. Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". e.mail: mgo@infomed.sld.cu

^{II} Especialista Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica, Especialista Primer Grado en Medicina General Integral. Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud. e.mail: vladimir.capdevila@infomed.sld.cu

^{III} Doctor en Ciencias. Especialista Segundo Grado en Bioestadística. Especialista Segundo Grado en Medicina del Trabajo. Profesor Titular y Consultante. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". e.mail: resumar@infomed.sld.cu

^{IV} Especialista Segundo Grado en Gerontología y Geriatria. MSc. Envejecimiento y Salud. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud. e.mail: cesaryalejandro@hotmail.com

^V Especialista Primer Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. ICBP "Victoria de Girón". e.mail: icastro@giron.sld.cu

RESUMEN

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

Objetivo: evaluar el efecto de la Biomodulina T en presentación homeopática en las infecciones respiratorias altas y la polifarmacia del anciano.

Material y Métodos: se realizó un Ensayo Clínico Controlado, fase II, aleatorizado y abierto en el Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud, durante el período comprendido entre 2008 y 2009. Se incluyeron 100 sujetos, que dieron su consentimiento informado. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de igual tamaño; uno, recibió el tratamiento en estudio y el otro, el tratamiento control. La variable principal de respuesta fue la incidencia de infecciones respiratorias altas, durante y después del tratamiento. Se utilizó el paquete estadístico Epidat versión 3,1.

Resultados: fue representativo el grupo de edad comprendido entre los 70 y 79 años para 41,3% en los casos y 49,0% en los controles, así como el sexo femenino (54,4% y 53,1%, respectivamente), la prevalencia de gripe se redujo al final del tratamiento a 45,7% en el grupo casos y a 39,8% en el grupo control; el consumo de medicamentos fue menor al final de cada etapa, donde consumían 5 medicamentos sólo 19,6% de los casos y 16,3% de los controles.

Conclusiones: la Biomodulina T en presentación farmacéutica tuvo buen efecto terapéutico en la reducción y severidad de las infecciones respiratorias altas, y logró disminuir los ingresos hospitalarios por esta causa y la polifarmacia.

Palabras clave: ensayo clínico, infecciones respiratorias altas, Biomodulina T, polifarmacia.

ABSTRACT

Introduction: Biomoduline T (BM T) is a natural medication composed by Thyroid hormones that are natural polypeptides. These hormones are obtained by an original method that has an immunomodulator effect, characterized by the induction of the differentiation of T lymphocytes, the lack of toxicity, not producing neither alterations in organs or tissues, nor negative interference in the functions of the fundamental systems.

Objective: aging and Health with the aim of evaluating the effect of homeopathic presentation of Biomoduline T in upper respiratory infections and the polypharmacy in geriatric patients.

Material and Method: a controlled open and randomized clinical trial, phase II was performed during 2008 and 2009 at the Research Center on Longevity. One hundred patients previously given their informed consent were included in the trial. They were divided into two groups; one received the study treatment and the other the control treatment. The primary response in patients following the control treatment was the incidence and severity of respiratory infection during and after the treatment. The statistical package version 3.1 Epidat was used.

Results: the age average was between 70 and 79 years old, 41,3% in the cases and 49,0% in the controls. The female sex predominated in both groups, (54,4% y 53,1% respectively). The flu prevalence decreased at the end of the treatment to 45,7% in the cases group and to 39,8% in the control group. There were fewer drugs intake at the end of each stage. Only five medications were taken by the 19,6% of the cases and the 16,3% of the controls.

Conclusions: the pharmaceutical presentation of Biomoduline T had a good therapeutic effect in the reduction of upper respiratory infections, decreasing hospital admissions for this cause, and drugs intake.

Key words: clinical trial, upper respiratory infections, Biomoduline T, polypharmacy.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas ha sido evidente el aumento progresivo de ancianos en todo el mundo, esta explosión demográfica repercute de forma relevante en la planificación económica y social de cualquier país y Cuba no está exento de ello. La elevada morbilidad que caracteriza a este grupo poblacional, representa una gran demanda y sobrecarga para los servicios de salud.¹

Como consecuencia del envejecimiento, ocurre una disfunción del sistema inmune, fenómeno conocido como inmunosenescencia;² este deterioro inmunológico es responsable en buena medida de muchas enfermedades y de la disminución de la capacidad de defensa ante agentes agresores, lo que condiciona predisposición a los procesos infecciosos.

El timo tiene la función especial de garantizar la adquisición de los rasgos de madurez e inmunocompetencia de los linfocitos T a partir de las células multipotenciales originadas en la médula ósea y participa en la producción y maduración de linfocitos más que en la vigilancia inmunitaria en sí. Es el sitio primario en que los linfocitos T se diferencian y se vuelven funcionalmente competentes. La masa de esta glándula se mantiene intacta hasta los 15 años y decrece rápidamente tras la maduración sexual. A partir de los 45 a 50 años la masa linfóide del timo humano es sólo de 15% de su tamaño máximo.³

En edades superiores a los 60 años, no es posible detectar restos de hormonas tímicas en ningún individuo normal, por lo que existe una disminución progresiva en la capacidad de generar linfocitos T competentes, hecho que a partir de la década del 70 se acelera por disminución de la capacidad para generar mitosis de estos linfocitos, menor actividad de los CD4 cooperadores, mayor actividad de los CD8 supresores, menor actividad de los CD8 citotóxicos, menor capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos y en realidad para responder a antígenos externos, también ocurre un aumento de la producción de auto-anticuerpos (antitiroglobulinas, células parietales, músculo liso), aumento en la producción de inmunocomplejos circulantes y menor capacidad para producir factor de crecimiento de células T.⁴

Lo anteriormente explicado justifica la mayor tendencia a enfermedades auto-inmunes, oncológicas, malnutrición, períodos de convalecencia prolongados y sobre todo mayor prevalencia de infecciones en los ancianos; dentro de ellas, las respiratorias cobran especial interés por su elevada morbi-mortalidad, contribuyendo a la polifarmacia⁵ (mayor consumo de antitusivos, mucolíticos, antimicrobianos), alta incidencia de ingresos hospitalarios por reacciones adversas medicamentosas y elevados costos.⁶

Frente a los riesgos que para el anciano significa el deterioro de la función inmune, se han propuesto muchas intervenciones con el fin de mejorarla, tal es la influencia probable de los medicamentos con función inmunomoduladora.⁷

La Biomodulina T (BM T) es un medicamento natural compuesto por hormonas del timo de naturaleza polipeptídica, obtenido por un procedimiento original,⁸ que tiene un efecto inmunomodulador, caracterizado por la inducción de la diferenciación de linfocitos T y carece de toxicidad,⁹ no produce alteraciones en los órganos y tejidos ni interferencia negativa en las funciones de los sistemas fundamentales.

En 1994, en nuestro país, se realizó un Ensayo Clínico Controlado y aleatorizado en pacientes geriátricos con Enfermedad Pulmonar Obstruictiva Crónica, en el que se

evaluó la eficacia de la BM T en presentación parenteral, el cual demostró que el medicamento es un eficaz inmunomodulador en Geriátrica.¹⁰

Teniendo en cuenta el valor terapéutico potencial de este medicamento en la prevención de las infecciones en el anciano, las claras ventajas con respecto a la presentación inyectable, la amplia utilización de la homeopatía en múltiples patologías¹¹ y finalmente el hecho de conocer que la actividad más importante en la atención primaria de salud es la prevención primaria de las infecciones para disminuir morbi-mortalidad y mantener o mejorar la calidad de vida en los ancianos es que decidimos realizar el presente estudio, donde se evalúa el efecto terapéutico de la BM T en presentación homeopática por vía sublingual en pacientes geriátricos con infecciones respiratorias altas a repetición, lo que permitirá optimizar la terapéutica en este grupo poblacional y obtener beneficios sociales y económicos.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la Biomodulina T en presentación homeopática en las infecciones respiratorias altas y la polifarmacia del anciano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un Ensayo Clínico de exploración terapéutica, fase II, controlado, aleatorizado, monocéntrico, abierto y se utilizó un diseño experimental de grupos paralelos. El universo de estudio lo constituyó pacientes egresados del

Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED) con antecedentes de infecciones respiratorias altas a repetición y con seguimiento en consulta externa de Geriátrica, en el período comprendido entre 2008 a 2009.

Se incluyeron 100 pacientes, quienes se distribuyeron en dos grupos de igual tamaño:

Grupo A (Casos): Pacientes tratados con BM T homeopática por vía sublingual.

Grupo B (Controles): Pacientes tratados con BM T inyectable por vía intramuscular.

El hecho de que los medicamentos tuvieran diferente presentación y vía de administración hizo imposible realizar el enmascaramiento del estudio.

Esquema de tratamiento: La BMT (presentación homeopática) se administró 10 gotas por vía sublingual, dos veces al día durante 3 meses.

La BMT (presentación inyectable) se administró 1bulbo de 3ml (3mg) por vía intramuscular durante 5 semanas de tratamiento, distribuido de la siguiente forma:

Primeras tres semanas: 3 mg por día, por vía intramuscular, diariamente de lunes a sábado (total 18 mg semanal). Últimas dos semanas: 3 mg por día, por vía intramuscular, en días alternos (total 9 mg semanal).

Durante el período de tratamiento, los pacientes continuaron utilizando los medicamentos que tenían indicado para el control de sus enfermedades de base, ninguno de estos ancianos consumía fármacos con efecto sobre la inmunidad.¹²

Control del cumplimiento: Se efectuó una evaluación clínica en la primera consulta, al finalizar el tratamiento y a los 3 meses de concluido.

Los resultados fueron plasmados en un Cuaderno de Recolección de Datos.

La variable principal de respuesta fue la incidencia, frecuencia y severidad de infecciones respiratorias altas antes y después del tratamiento, la cual fue medida a través de la ocurrencia de gripe, determinando si esto influyó o no en la necesidad de ingresos hospitalarios.

Criterios para la evaluación individual de la respuesta

Se consideró *mejorado*: Cuando disminuyó el número total de infecciones respiratorias altas a una o ninguna sin necesidad de ingreso hospitalario en el curso del tratamiento y en los 3 meses posteriores al mismo.

Se consideró *no mejorado*: Cuando no se cumplió el criterio anterior.

Plan de análisis estadístico: Se obtuvo una muestra de 50 pacientes para cada grupo. El paquete estadístico epidat versión 3,1 fue utilizado para este fin. Las diferencias entre grupos se efectuó con ANOVA de la Razón F o Kruskal Wallis, Chi cuadrado, que con un alfa 0,05 nos permitieron rechazar o no la hipótesis planteada. Toda la información se procesó con el sistema estadístico SPSS, versión 13,0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se aprecia en la Tabla 1, las edades fueron concentradas en tres grupos decenales, aunque el último tuvo que ser abierto para incluir un caso con edad superior a la cota superior de los intervalos decenales; por ello sometimos a contraste una dócima de medias iguales mediante una t para muestras independientes, que permitió verificar nuestra presunción inicial de que los grupos incluidos para cada sexo en el grupo Casos, tenían en promedio una edad similar (Mas=73,7 años *versus* Fem=73,2 años), lo que pudo ser verificado con el estadístico empleado a un nivel alfa 0,05 ($t=-0,549$; $p=0,586$). En este grupo, el aporte de cada sexo no mostró tampoco grandes diferencias, ya que en ambos no se apartó de 50,0% en más de cinco puntos porcentuales.

En general se destacó el grupo 70-79, que agrupó la mayoría de los casos en este estrato (41,3%), siendo menor la presencia de pacientes con edad más avanzada (26,1%). Fue por ello, que una dócima de homogeneidad resultó congruente con los planteamientos anteriores ($\chi^2=0,194$; $p=0,908$) NS.

Tabla 1. Distribución de edades según grupo y sexo

Grupos de edades	Casos				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
60 - 69	7	33,3	8	32,0	15	32,6
70 - 79	8	38,1	11	44,0	19	41,3
80 y más	6	28,6	6	24,0	12	26,1
Total	21	100,0	25	100,0	46	100,0
% sobre el total	45,6		54,4		100,0	
Edad media	73,7		73,2		73,5	

Grupos de edades	Controles				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
60 - 69	5	21,7	7	26,9	12	24,5
70 - 79	10	43,5	14	53,8	24	49,0
80 y más	8	34,8	5	19,2	13	26,5
Total	23	100,0	26	100,0	49	100
% Sobre el total	46,9		53,1		100,0	
Edad media	76,7		73,3		74,9	

Nota % sobre el total de cada sexo, dentro de cada grupo
 F ANOVA 2 vías = 1,036; p=0,3805 N.S.

El estrato de los Controles solo perdió un paciente a lo largo del estudio. En este grupo hubo cierta tendencia a que el sexo masculino presentara una edad discretamente superior (Mas=76,7 años versus Fem=73,3 años), sin que el criterio de t para dos muestras independientes pudiera rechazar la hipótesis de nulidad de medias similares o próximas, en el universo de procedencia ($t = -1,464$; $p = 0,150$) NS. Igualmente apreciamos un discreto aporte superior de casos del sexo femenino (Mas=46,9% versus Fem=53,1%), sin que ello resultara trascendente, tal y como se verificó con una dócima de homogeneidad, que tampoco pudo ser rechazada ($\chi^2 = 0,1514$; $p = 0,469$) a este tamaño muestral y también resultó coincidente el hecho de que en este grupo, el intervalo de edades que mayor proporción de casos registró fue el de 70-79, que incluyó casi la mitad de los pacientes (49,0%).

La homogeneidad de nuestra muestra de estudio evidencia el diseño óptimo a utilizar, en el que se compararan en idénticas condiciones 2 grupos, para de esta forma cumplir uno de los pilares básicos sobre los cuales se debe realizar un Ensayo Clínico Controlado (la comparación concurrente), lo cual permite garantizar la validez de los resultados y evitar sesgos.¹³

Estudios internacionales¹⁴ plantean que la mayoría de los pacientes que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica con descompensaciones frecuentes, se encuentran en el grupo de edad superior a los 65 años, resultados similares obtuvimos en nuestro estudio.

Analizando el efecto terapéutico de la BM T en el sentido de si era o no capaz de reducir el nivel de presencia de las afecciones respiratorias altas, aspecto que mostramos en la Tabla 2, donde nos referimos específicamente a la evolución de la

prevalencia de gripe al inicio y al final de efectuado el tratamiento en cada grupo. Para ello utilizamos un contraste pareado antes y después, mediante el estadístico McNemar, que en el grupo Casos permitió rechazar la hipótesis nula que planteaba que la prevalencia final no disminuiría (χ^2 McNemar= 13,47; $p=0,000024$), aspecto que se intuía al observar que la prevalencia inicial alcanzaba 82,6% de los pacientes, mientras que al final en este grupo, se redujo a 45,7%. Algo similar aconteció en el grupo Controles, el cual también disminuyó significativamente su prevalencia, pasando de 75,5% a 39,8%. El McNemar calculado corroboró la significación del cambio (χ^2 McNemar= 13,14; $p=0,000029$).

Tabla 2. Prevalencia de gripe según grupos y etapas

Prevalencia de Gripe al inicio	Grupo casos				Total	
	Prevalencia de gripe al final					
	Si		No			
	No	%	No	%	No	%
Si	20	43,5	18	39,1	38	82,6
No	1	2,2	7	15,2	8	17,4
Total	21	45,7	25	54,3	46	100,0

χ^2 McNemar= 13,47; $p=0,000024$)= 13,47; $p=0,00024$

Prevalencia de Gripe al inicio	Grupo controles				Total	
	Prevalencia de gripe al final					
	Si		No			
	No	%	No	%	No	%
Si	17	34,7	20	40,8	37	75,5
No	2	4,1	10	20,4	12	24,5
Total	19	39,8	30	61,2	49	100,0

Nota % sobre el total de cada grupo

χ^2 McNemar= 13,14; $p=0,000029$

La BM T tanto en presentación convencional como en presentación homeopática tuvo el efecto terapéutico deseado ¹⁵ para lograr el objetivo de disminuir las recidivas por gripe en los pacientes estudiados, evento que puede favorecerse dada la declinación de la inmunidad timo-dependiente relacionada con la edad, la cual afecta a la hipersensibilidad retardada y a la resistencia frente a bacterias y virus, debido fundamentalmente a los defectos intrínsecos en la población periférica de estas células linfoides, encargadas de provocar una disminución en las linfoquinas que estimulan a los macrófagos alveolares en su actividad bactericida.

La prevalencia de ingresos por gripe según grupos y etapas es presentada en la Tabla 3, donde apreciamos que en el grupo Casos se pasó de 2,2 por 100 pacientes al inicio, a 0,0 al final, es decir, se registró un descenso que resultó estadísticamente significativo, según el criterio no paramétrico de Wilcoxon ($Z=2,186$; $p=0,0288$). El grupo Control no presentó casos de ingreso por gripe ni al inicio ni al final.

Tabla 3. Prevalencia de ingresos por gripe según grupos y etapas

Prevalencia de Ingresos por gripe al inicio	No	
	No.	%
Si	1	2,2
No	45	97,8
Total	46	100,0

Prevalencia de Ingresos por gripe al inicio	No	
	No.	%
Total	49	100,0

Nota % sobre el total de cada grupo

En los ancianos se evidencia un incremento en el número de hospitalizaciones que son de mayor duración y mayor gravedad comparado con las personas jóvenes, el ingreso por lo regular es un evento bastante traumático para los pacientes geriátricos, con mucha frecuencia ocurren por descompensación de entidades crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o por enfermedades aguda.¹⁶ Estos ingresos hospitalarios tienen un enorme significado desde el punto de vista económico y social para los Sistemas de Salud, por los índices elevados de morbilidad y mortalidad, lo que supone un enorme gasto sanitario, social y personal, y requieren un abordaje multidisciplinario y la puesta en práctica de programas eficaces de prevención de infecciones respiratorias, los que deben formularse en Atención Primaria.¹⁷

Resultados similares a esta investigación se han obtenido en meta-análisis, donde se ha puesto de manifiesto una disminución del riesgo de muerte o ingreso hospitalario en ancianos mayores de 65 años inmunocomprometidos quienes habían sido inmunizados con la vacuna antineumocócica, en la prevención de enfermedades respiratorias.¹⁸

La multiplicidad de los medicamentos consumidos al inicio y al final se comparó en la Tabla estratificada 4 y su gráfico correspondiente (Gráfico). La polifarmacia se puso en evidencia, ya que la mayoría de los pacientes consumían de 3 a 5 fármacos en cada etapa y grupo. Al final se produjo cierto desplazamiento hacia las categorías más favorables en ambos grupos, aspecto que pudo ser verificado estadísticamente en el grupo control (t pareada = 2,530; $p=0,007$), mientras que disminuyeron las categorías más desfavorables, o sea, los que consumían cuatro o cinco fármacos (Casos en la categoría de 5 medicamentos de 25,1 a 19,6%) y en los Controles de 22,4 a 16,3%).

Tabla 4. Significación del cambio en el consumo de medicamentos antes y después del tratamiento según grupo

GRUPO CASOS								
Inicio	Medicamentos al final						Total	
	Ninguna	Una	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	No	%
Uno	-	4	5	-	-	-	9	19,6
Dos	1	1	1	2	-	-	5	10,9
Tres	-	-	1	8	1	-	10	21,7
Cuatro	-	-	-	4	4	2	10	21,7
Cinco	-	-	-	2	3	7	12	25,1
Total	1	5	7	16	8	9	46	100,0
%	2,2	10,9	15,2	34,8	17,4	19,6		100,0

GRUPO CONTROLES								
Inicio	Medicamentos al final						Total	
	Ninguna	Una	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	No	%
Uno	2	3	1	-	-	-	6	12,2
Dos	-	1	4	-	-	-	5	10,2
Tres	-	-	4	7	1	-	12	24,5
Cuatro	-	-	-	3	10	2	15	30,6
Cinco	-	-	1	2	2	6	11	22,4
Total	2	4	10	12	13	8	49	100,0
%	4,1	8,2	20,4	24,5	26,5	16,3		100,0

Nota % sobre el total de cada grupo

Wilcoxon = -2,644; p=0,008 (Rangos positivos) t pareada=2,530; p=0,007 (1 cola)

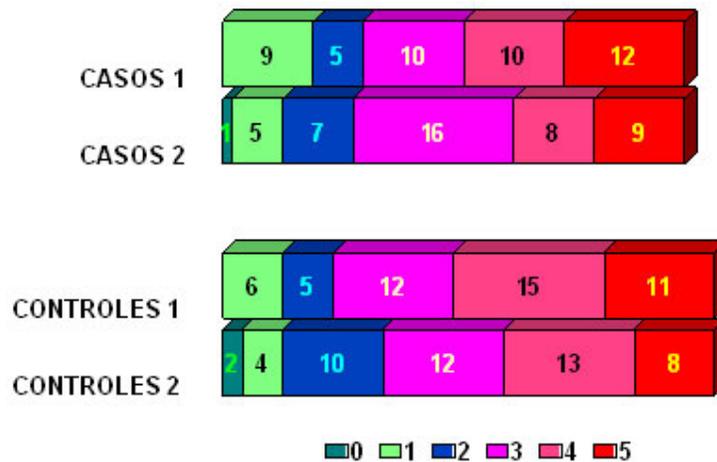


Gráfico. Cambio en el consumo de medicamentos antes y después del tratamiento según grupo.

El gráfico asociado revela la concentración hacia los tres medicamentos.

El número de medicamentos consumidos disminuyó en ambos grupos al final del tratamiento, lo que se justifica con la disminución en la interconurrencia de procesos infecciosos, demostrando la relación entre comorbilidad y polifarmacia.¹⁹

Es conveniente señalar que en la actualidad muchos procesos gripales de etiología viral, son interpretados como bacterianos, imponiendo terapéutica antimicrobiana de forma irracional,^{20,21} lo que se traduce en mayor deterioro de la inmunidad, aparición de fenómenos de supra-infección y reacciones adversas medicamentosas.²² Los problemas relacionados con las medicinas, son responsables de 25% aproximadamente, de las admisiones hospitalarias de los pacientes ancianos.²³

CONCLUSIONES

Predominó el sexo femenino en ambos grupos y la edad media fue de 73 años, la Biomodulina T en presentación farmacéutica mostró buen efecto terapéutico en la reducción de infecciones respiratorias altas y logró disminuir la necesidad de ingresos hospitalarios por esta causa. El medicamento en estudio no mostró diferencias significativas con respecto al medicamento control en disminuir las recidivas por infecciones respiratorias y hubo una disminución en el consumo de medicamentos al final del tratamiento en ambos grupos de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oficina Nacional de Estadísticas-Centro de Estudios de Población y Desarrollo 2010. Envejecimiento, Políticas Públicas y Desarrollo en América Latina. Retos presentes, necesidades futuras. La Habana, Cuba.
2. Jairo A, Cerón C. Inmunosenescencia. En: Jorge Hernán López Ramírez. Carlos Alberto Cano Gutiérrez. José Fernando Gómez Montes, editores. Fundamentos de Medicina, Geriatria. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2006, p. 487-489.
3. Burns EA, Goodwin JS. Immunology of Aging. In: Christine K. Cassel, Rosanne M. Leipzig, editors. Geriatric Medicine An Evidence-Based Approach. New York: Springer; 2006, p. 783-800.
4. Sakata _Kaneko S, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, Usui T, Kita T. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with aging. Clinical and Experimental Immunology. 2000; 120: 267-273.
5. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. ClinInterv Aging. 2008; 3: 383-9.
6. Laporte JR, Capella D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993, p.95-106.

7. Salvador J, Adams EJ, Ershler R, Ershler WB. Futures challenges in analysis and treatment of human immune senescence. *Immunol Allerg Clin N Amer*. 2003;23:133-148.
8. Ríos M, Fommell Cruz M. "Algunos aspectos de la inmunofarmacología de la Biomodulina T". Congreso de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas, 5. La Habana: 17 de abril de 1993.
9. Alfonso HA. "Estudio toxicológico de Biomodulina T". Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Informe de Ensayos Preclínicos presentado al CECMED, La Habana: 1993.
10. Devesa E, García R, Rodríguez R. La Biomodulina T como inmunomodulador en Geriátria. Ensayo clínico controlado, Fase II. La Habana: 1994.
11. Linde K, Clausius N, Ramírez G. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997 Sept 20; 350: 834-834.
12. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2007;63:453-62.
13. Morón Rodríguez F, Levy Rodríguez M. Farmacología General. En: Fundamentos de los Ensayos Clínicos. La Habana: ECIMED; 2002, p. 44-54.
14. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011. (Consultado septiembre 2013). Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
15. Biomodulina, un producto que se encarga de llevar el sistema inmunológico a niveles normales. Nov. 2003. (Acceso 27 Sept 2007). Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres>
16. Thomas T. Yoshikawa. Infectious Diseases. In: Christine K. Cassel, Rosanne M. Leipzig, editors. *Geriatric Medicine An Evidence-Based Approach*. New York: Springer; 2006, p. 801-817.
17. Blázquez JL, Blanco JA, Sánchez A. EPOC Reagudizado. En: Julián Jiménez A, editor. *Manual de Protocolos y Actuación. Urgencias*. 2^{da} ed. Toledo: Complejo Hospitalario de Toledo; 2004, p.319-25.
18. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine: meta-analysis. *Comentarios en: The Cochrane Library*. Issue 3, 2002.
19. García Orihuela M, Suárez Martínez R, Sánchez ME. Comorbilidad, estado funcional y terapéutica farmacológica en pacientes geriátricos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. Editorial Ciencias Médicas. Octubre-diciembre, 2012; 28(4). (Consultado agosto 2013). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol28_4_12/mgisu412.htm
20. The National Institute for Clinical Excellence (NICE). Respiratory tractinfections-antibiotic prescribing. NICE clinical guideline 69. (Consultado agosto 2013). Disponible en: <http://guidance.nice>.

21. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibióticos para la bronquitis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).(Consultado septiembre 2013). Disponible en: <http://www.update-software.com>

22. Shehab N, Patel PR, Srinivasan, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 735-743.

23. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT: Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007; 370:173-84.

Recibido: 1 de noviembre de 2013

Aprobado: 8 de mayo de 2014