



## Seguridad de Biomodulina T<sup>®</sup> en la población cubana antes de y durante su uso en la prevención de la COVID-19

### Safety of BIOMODULINA T<sup>®</sup> in the Cuban population before and after its use for COVID-19 prevention

Mary Carmen Reyes Zamora <sup>1\*</sup> , Suset Rodríguez Chávez <sup>1</sup> , Raúl Lázaro Castro Almarales <sup>1,2</sup> ,  
Iris Rodríguez Iglesias <sup>1</sup> , Ismary Alfonso Orta <sup>2,3</sup> , Giset Jiménez López <sup>3</sup> , Liliam Rodríguez Rivera <sup>4</sup> ,  
Alexis Labrada Rosado <sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED). La Habana, Cuba

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

#### Cómo citar este artículo

Reyes-Zamora MC, Rodríguez-Chávez S, Castro-Almarales RL, Rodríguez-Iglesias I, Alfonso-Orta I, Jiménez-López G, Rodríguez-Rivera L, Labrada-Rosado A: Seguridad de Biomodulina T<sup>®</sup> en la población cubana antes de y durante su uso en la prevención de la COVID-19: Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [citado ]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5078>

Recibido: 07 de noviembre de 2022

Aprobado: 13 de abril de 2023

#### RESUMEN

#### ABSTRACT

**Introducción:** BIOMODULINA T<sup>®</sup> es un inmunomodulador biológico compuesto por fracciones específicas de Timo bovino. Este trabajo aborda los datos de seguridad de uso del producto, primeramente en el período hasta diciembre de 2019, en comparación con los datos recopilados a partir de 2020 durante la pandemia de la COVID 19, en la que el producto se empleó ampliamente de manera profiláctica en adultos mayores de riesgo.

**Objetivo:** Evaluar la seguridad de BIOMODULINA T<sup>®</sup> en la población cubana en la práctica clínica.

**Material y Métodos:** Revisión documental recopilando información de los sistemas de notificación espontánea, estudios clínicos y literatura publicada. Se estimó la exposición de pacientes a partir de las unidades distribuidas y se aplicaron estadísticas descriptivas para el análisis de los resultados.

**Resultados:** Hasta 2019 con un estimado de casi 35 mil pacientes expuestos al medicamento se tenía el reporte de 62 RAM para 0,18 % de frecuencia. Desde enero de 2020 con un estimado de 238 mil pacientes expuestos, se reportaron 260 RAM para una frecuencia de 0,11 % significativamente menor que en el período anterior (p<0,001). De acuerdo con estas frecuencias en ambos períodos se clasificaron las RAM como ocasionales o infrecuentes. No se reportaron reacciones graves ni se evidenciaron nuevos problemas de seguridad. Continúan siendo las reacciones locales en el sitio de administración, la cefalea y la fiebre las RAM más frecuentes.

**Conclusiones:** Aún con el amplio uso sin precedentes de BIOMODULINA T<sup>®</sup> durante la pandemia de la COVID-19, se mantuvo el excelente perfil de seguridad de este producto.

**Introduction:** BIOMODULINA T<sup>®</sup> is a biologic immune-modulator composed of specific fractions of bovine Thymus. This paper addresses the safety data on the use of the product, primarily in the period up to December 2019, in comparison with the data collected from 2020 during the COVID 19 pandemic, in which the product was widely used prophylactically in elderly people at risk.

**Objective:** The objective of this work was to evaluate the safety of BIOMODULINA T<sup>®</sup> in the Cuban population in clinical practice.

**Material and Methods:** Documentary review compiling information from spontaneous notification systems, clinical studies and published literature. Patient exposure was estimated from the distributed units. Descriptive statistics were applied to process the results.

**Results:** Until 2019, with an estimate of almost 35,000 patients exposed to the drug, there was a report of 62 ADRs for a frequency of 0.18%. From January 2020 to June 2022, with an estimate of 238,000 exposed patients, 260 ADRs were reported for a frequency of 0.11%, being significantly lower than in the previous period (p<0.001). According to these frequencies in both periods, ADRs were classified as occasional or infrequent. No serious reactions were reported and no new safety problems were found. Local reactions at the administration site, headache and fever continue to be the most frequent ADR.

**Conclusions:** Even with the unprecedented widespread use of BIOMODULINA T<sup>®</sup> during the COVID-19 pandemic, the excellent safety profile of this product was maintained.

#### Palabras Claves:

BIOMODULINA T<sup>®</sup>, farmacovigilancia, reacciones adversas.

#### Keywords:

BIOMODULINA T<sup>®</sup>, pharmacovigilance, adverse reactions.



## INTRODUCCIÓN

**B** IOMODULINA T<sup>®</sup> es un inmunomodulador biológico de origen natural, de fabricación nacional, no hemoderivado, inyectable por las vías intramuscular y endovenosa. Se trata de un extracto de timo bovino que contiene fracciones específicas de timo, incluidos polipéptidos de bajo peso molecular y hormonas tímicas.<sup>(1)</sup>

El timo es un órgano que desempeña un papel vital en el sistema inmune al producir y secretar un conjunto de polipéptidos y hormonas que actúan en la diferenciación de las células T, asegurando el desarrollo normal de los mecanismos de inmunidad timo dependientes celular y humoral, y particularmente la maduración y diferenciación de linfocitos T. Es un órgano que disminuye su tamaño de manera fisiológica con la edad.<sup>(2)</sup>

Los extractos de timo han evidenciado actividad sobre fases de maduración, desarrollo, proliferación y actividad citotóxica de las células T. También han mostrado evidencia de estimulación no específica de la actividad fagocítica y citotóxica de otras células. Aumentan el cociente de células T CD4+/CD8+ y mejoran el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.<sup>(3)</sup>

BIOMODULINA T<sup>®</sup> tuvo su primera inscripción en 1994, por el Laboratorio de Inmunomoduladores radicado en el Hospital Militar “Luis Díaz Soto” Cuba, en 2008 pasa la titularidad del producto y su producción al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), con número de Registro Sanitario: B-08-038-J05. BIOMODULINA T<sup>®</sup> está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos y es indicado para estados que presentan una disfunción inmunológica principalmente de tipo celular como infecciones a repetición en el adulto mayor.<sup>(4)</sup> Además, en 2009 la autoridad reguladora de medicamentos, equipos y dispositivos médicos de la República de Cuba (CECMED), otorgó al Instituto de Hematología e Inmunología una autorización para su uso en niños con Hipoplasia Tímica.

El efecto farmacológico de BIOMODULINA T<sup>®</sup> se ha demostrado en modelos animales y ensayos clínicos en humanos. Tiene acción cito-restauradora y también inmunomoduladora, al estimular la mitosis linfoblastoide, y con ello, normalizar la diferenciación de los linfocitos T. En modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica, BIOMODULINA T<sup>®</sup> demostró un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida, así como inhibir la liberación del ácido araquidónico por los macrófagos.<sup>(5)</sup> En pacientes ancianos con infecciones respiratorias a repetición tratados con BIOMODULINA T<sup>®</sup>, además de los beneficios clínicos, se reportan cambios en las poblaciones linfocitarias como aumento de células T vírgenes CD4+, de (SCM)T (células T CD8+ similares a las células madre de memoria), de (RTE)T (células T CD4+ recientemente emigradas del timo) y de células T vírgenes CD4+CD31+; mientras que las células T CD4+ y CD8+ que expresan PD1 disminuyeron después del tratamiento. Además, mejoró la capacidad proliferativa de las células T CD4+, medida por la expresión de Ki67, y la capacidad de las células TCD4+ para producir IFN- $\gamma$ . Por otra parte, el tratamiento no aumentó células Tregs.<sup>(6,7)</sup>

Estudios más recientes en adultos mayores han corroborado estos resultados y además han evidenciado con el tratamiento, el aumento del cociente CD4+/CD8+, del número de linfocitos B, de linfocitos TCD8+ vírgenes, de linfocitos NKT y de células NK (asesinas naturales), así como la capacidad de activación de la respuesta inmune.<sup>(8,9,10)</sup>

En relación con la seguridad de BIOMODULINA T<sup>®</sup>, se describen como reacciones adversas manifestaciones de dolor y ardor en el sitio de inyección. Se ha reportado fiebre, cefalea y astenia, así como reacciones alérgicas cutáneas.<sup>(1,4)</sup>

Con el expediente de renovación del registro sanitario de este medicamento, cumpliendo la regulación vigente en Cuba, se confecciona y entrega al CECMED en diciembre de 2019, el primer Informe Periódico de Seguridad (IPS), que contiene un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica.<sup>(11)</sup> En este documento se demuestra la seguridad de BIOMODULINA T<sup>®</sup> y su relación favorable beneficio-riesgo.

Con la llegada de la pandemia de la COVID-19, en abril de 2020 se establece dentro del protocolo de enfrentamiento a esta enfermedad, el uso de BIOMODULINA T<sup>®</sup> en adultos mayores de riesgo, como una medida preventiva.<sup>(12)</sup> Se llega a alcanzar en el país un consumo elevado sin precedentes, escenario en el cual podrían aparecer nuevos problemas de seguridad.

El **objetivo** de este trabajo es evaluar la seguridad del producto comparando los datos de seguridad del uso de BIOMODULINA T<sup>®</sup> en la población cubana antes del inicio de la pandemia de la COVID-19 y durante la misma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación descriptiva y transversal. Se empleó la técnica de revisión bibliográfica y documental. Para evaluar los datos hasta 2019 se analizó un período de casi doce años entre el 1 de enero de 2008 al 30 de noviembre de 2019. Se recopiló información procedente de 4 fuentes:

- Reportes espontáneos al sistema de farmacovigilancia (FV) del CECMED, en cuya base de datos nacional FarmaVigiC se recogen las reacciones adversas a medicamentos comercializados en Cuba. El acceso a esta base de datos es otorgado a los autores por CECMED.

- Reportes espontáneos al sistema de FV de BioCen y datos de los Ensayos clínicos promovidos por BioCen. En ambos casos, el acceso a estos datos fue autorizado por BIOCEN.

- Búsqueda y revisión exhaustiva en las bases públicas de datos *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Google Académico*, *Lilacs*, *Cochrane Library* y *Web of Science*, empleando los buscadores: “BIOMODULINA T<sup>®</sup>”, “reacciones adversas”, “seguridad”, en los idiomas inglés y español. Por tratarse del primer IPS se incluyeron todas las publicaciones de estudios clínicos no promovidos por BioCen hasta ese momento y no solo lo referente al período analizado.

Siguiendo la misma metodología se resumieron los datos recopilados de enero de 2020 a junio de 2022. A los efectos de este trabajo, estos dos períodos son identificados como antes y durante la COVID-19, aunque el segundo período ciertamente no coincide estrictamente con el inicio de la pandemia en Cuba ni con el uso masivo del producto en intervenciones preventivas de la COVID-19 en el adulto mayor.

Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones, según la Regulación M 81-15 del CECMED:<sup>(11)</sup>

- Reacción adversa a medicamentos (RAM): respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a las dosis aprobadas.
- Reacción adversa grave: reacción que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la misma, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o provoque una anomalía congénita o defecto del nacimiento.
- Reacción adversa no referenciada: Es la reacción cuya naturaleza, intensidad, especificidad o desenlace no son consistentes con lo declarado en la información del producto.

Asimismo, la clasificación según la frecuencia de las RAM siguió también dicha regulación.<sup>(11)</sup>

El número de unidades distribuidas en Cuba de Biomodulina T fue determinado a partir de la información provista por la Dirección Comercial de BIOCEN teniendo como base las facturas emitidas a la Empresa Distribuidora de Medicamentos EMCOMED. A partir de las unidades del producto distribuidas en la red de salud se estimó el número de posibles pacientes expuestos teniendo como base de cálculo el esquema posológico recomendado en el prospecto. Adicionalmente se sumaron los pacientes incluidos en estudios clínicos.

Para analizar la información se empleó la estadística descriptiva a través de frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizó comparación de frecuencias mediante prueba estadística z.

Desde el punto de vista ético, la información referida a los pacientes y notificadores se omitió respetando la confidencialidad de los datos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de BIOCEN, adjunto a su Consejo Científico.

## RESULTADOS

La Tabla 1 resume datos de FV de BIOMODULINA T<sup>®</sup> hasta 2019 y después de enero 2020 hasta 2022. Las RAM, según las fuentes de reporte, son desglosadas en la Tabla 2 por órganos o sistemas. El incremento en unidades distribuidas a partir de las intervenciones realizadas para la prevención de la COVID-19 en el adulto mayor significó un incremento de 6,8 veces con respecto al período anterior. Sin embargo, la frecuencia de RAM evidenció una reducción de 0,18 % a 0,11 %. La diferencia fue significativa (prueba z,  $p=0.0004$ ). No obstante, ambos valores permanecen en el rango de frecuencias considerado como "ocasional" o "infrecuente".

Tabla 1. Datos de farmacovigilancia de BIOMODULINA T <sup>®</sup>					
Datos de FV		Hasta 2019		Durante la COVID-19	
		No. de reportes	Tipo de caso	No. de reportes	Tipo de caso
RAM según Fuente					
1	Sistema de FV Pasiva de BIOCEN	0	-	3	NG-R
2	Estudios promovidos por BIOCEN, Ensayos Clínicos y otros	9	NG-R	103	78 NG-R 15 NG-NR
3	Sistema de FV Pasiva del CECMED	2	NG-R	39	31 NG-R 8 NG-NR
4	Publicaciones científicas	51	45 NG-R 6 NG-NR	115	NG-R
Total de RAM		62		260	
Unidades vendidas		542 594 bb.		1 988 953 bb	
Número estimado de pacientes expuestos		34 912		238 134	
Frecuencia de RAM		0,18 %		0,11 % ( $p<0,001$ )	
Clasificación de RAM		Ocasionales o infrecuentes ( $\geq 0,1$ y $< 1$ %)		Ocasionales o infrecuentes ( $\geq 0,1$ y $< 1$ %)	

Legenda: Abreviaturas tipos de casos: G: Grave; NG: No grave; R: Referenciada; NR: No referenciada

**Tabla 2. RAM por órganos o sistemas según las fuentes de reporte**

Órgano/Sistema de la RAM	Hasta 2019						2020 a 2022					
	Fuente				Total	%	Fuente				Total	%
	1	2	3	4			1	2	3	4		
<b>Cutáneo</b>												
-Reacción local en el sitio de la inyección (dolor y/o eritema)	-	6	-	16	22	35,5	-	15	10	100	125	48,8
-Reacción sistémica alérgica/Rash/Erupción/prurito		1	1	1	3	4,8		19	4	-	23	8,8
<b>Gastrointestinal</b>												
-Ardor lingual				1				-	-			
-Ardor en epigastrio	-	-	-	1	2	3,2	-	-	-	-	7	2,7
-Náuseas y/o Vómitos				-				2	2			
-Diarreas				-				-	3			
<b>SNC</b>												
- Cefalea	-	2	-	16	18	29,0	1	21	8	5	35	13.5
-Irritabilidad /Agitación psicomotora		-		-	-		-	-	2	-	2	0.8
<b>Otros</b>												
-Fiebre			1	11	12	19.4	1	27	4	-	32	12.3
- Astenia			-	1	1	1.6	1	6	5	10	22	8.5
- Rubor facial			-	4	4	6.5	-	6	-	-	6	2.3
-Escalofríos	-	-	-	-			-	4	-	-	4	1.5
- Síncope			-	-			-	2	-	-	2	0.8
-Mareos			-	-			-	1	1	-	2	0.8
<b>Total</b>	0	9	2	51	62	100	3	103	39	115	260	100

**Leyenda de las Fuentes:**

- 1 Sistema de FV Pasiva de BIOCEN
- 2 Estudios promovidos por BIOCEN, Ensayos Clínicos y otros
- 3 Sistema de FV Pasiva del CECMED
- 4 Bibliografía

La base del Sistema Pasivo de FV del CECMED en el período hasta 2019, recogía un total de 207 999 RAM, de ellas solamente dos correspondían a BIOMODULINA T®, lo que representa 0,0009 % de las RAM del período analizado.

Estos dos reportes constituyeron reacciones referenciadas. Uno fue fiebre y el otro, reacción cutánea sistémica. En el caso que reporta fiebre, se recoge el antecedente de vía de administración subcutánea, la cual no está indicada para BIOMODULINA T®.

En el período que corresponde a la COVID-19, el Sistema Pasivo de FV del CECMED recogió un total de 22 010 RAM, de ellas 39 a BIOMODULINA T®, lo que representa 0,18 %, lo cual es congruente con el uso intensivo del producto en las intervenciones ligadas a la prevención de la COVID-19. Ocho reportes fueron eventos no referenciados para el producto: diarreas, náuseas y vómitos, mareos e irritabilidad/agitación psicomotora

Hasta 2019 se encontraron en la bibliografía referencias a 29 investigaciones clínicas no promovidas por BioCen. La mayoría de ellas refería la no ocurrencia de eventos adversos en los pacientes analizados. Solo en seis estudios se describe la ocurrencia de RAM en los sujetos a los que se les administró el medicamento.<sup>(5,13,14,15,16,17)</sup>

Durante la COVID-19, se han publicado dos investigaciones sin participación de BioCen; en una de ellas no se refieren reacciones adversas.<sup>(18,19)</sup>

Dentro de las reacciones no referenciadas encontradas en la bibliografía hasta 2019, se encuentran dos casos de manifestaciones gastrointestinales, en los cuales el producto se administró por vía sublingual. Durante la COVID-19, se recogen otras siete reacciones gastrointestinales: dos, al sistema de FV del CECMED ya mencionadas y cinco, en investigaciones promovidas por BioCen; aunque en estos casos administrándose el producto por vía intramuscular como está indicado.

También dentro de la literatura hasta 2019, se encuentran otros cuatro reportes de rubor facial que aunque no aparecen entre las manifestaciones adversas del producto documentadas en el RCP, los autores que las reportan, paradójicamente las describen como reacciones conocidas para BIOMODULINA T<sup>®</sup>.<sup>(13,14)</sup>

En ensayos clínicos promovidos por BioCen, durante el período 2020-2022, se han informado otros seis casos de rubor facial.

Las reacciones locales en el sitio de administración son las RAM más frecuentes registradas, haciendo que tanto antes (40,3 %), como durante la COVID-19 (56,9 %), en general, el sistema más afectado sea el cutáneo. En los dos períodos, le han seguido en orden de frecuencia la cefalea y la fiebre. En ninguna de las etapas analizadas, se han registrado reacciones adversas graves con BIOMODULINA T<sup>®</sup>.

## DISCUSIÓN

Tanto la autoridad sanitaria, como los fabricantes, titulares de Registro de Medicamentos, profesionales sanitarios y pacientes tienen una responsabilidad compartida en las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

El CECMED en su accionar como Autoridad Reguladora Nacional, coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Post-comercialización de Medicamentos en Cuba.<sup>(11)</sup> Después de las intervenciones asociadas a la COVID-19 aumentaron las RAM de BIOMODULINA T<sup>®</sup>, reportadas por notificación espontánea a este sistema, pues antes de la COVID-19, era una cifra ínfima, lo cual es consistente con el incremento sustancial en el uso del producto. Aunque, es reconocido que el método de reporte espontáneo de RAM muestra como principal desventaja la infranotificación.<sup>(20)</sup>

La infranotificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios, es un fenómeno común en todos los países. Sin embargo, es difícil, corregirla ya que su amplitud es desconocida y muy variable. El subregistro de los casos, disminuye la sensibilidad de detección de RAM, dificulta la estimación de la frecuencia en que ocurren, así como la evaluación de la gravedad y el impacto sobre la salud de los pacientes.<sup>(21)</sup>

El Sistema Pasivo de FV de BioCen se implementó en la empresa en 2017, pero no es hasta después de la COVID-19 que este sistema recibe notificaciones de reacciones adversas a BIOMODULINA T<sup>®</sup>. La industria farmacéutica es un actor primordial en la vigilancia de la seguridad de sus productos, por eso contar con un sistema apropiado de FV permite asumir responsabilidades y obligaciones y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.<sup>(11)</sup>

Tanto antes como después de la COVID-19, la bibliografía fue la fuente que aportó el mayor número de RAM, lo que alerta sobre la necesidad de su revisión constante. Después de la COVID-19, siguen a la bibliografía como fuente de RAM, los estudios promovidos por BioCen, lo que está en consonancia con la mayor cantidad de ensayos clínicos y estudios de intervención con el producto, realizados en esta etapa, lo que se visualiza en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos.<sup>(22)</sup>

En relación con las reacciones no referenciadas del sistema gastrointestinal, antes de la COVID-19, estas fueron reportadas con el uso del producto por vía sublingual, vía no autorizada para la administración de BIOMODULINA T<sup>®</sup>. Aunque después de la COVID-19 se reportan manifestaciones de este sistema usando el medicamento por vía intramuscular, es posible que estos eventos aún con una relación temporal razonable con el medicamento, también puedan ser explicados por otras enfermedades concomitantes.

Con la información actual, pudiera ser pertinente estudiar como una nueva señal el rubor facial. La señal o alerta, es aquella información que sugiere la asociación de un medicamento con una reacción adversa que no aparece en su ficha técnica. Es habitual que sea un conjunto de, al menos, tres notificaciones las que provoquen la señal en dependencia de la gravedad del acontecimiento y la calidad de la información.<sup>(23)</sup> Para comunicar la señal al sistema de salud es necesaria su valoración por métodos cuantitativos y cualitativos que sobrepasan el contexto de este estudio.

Los resultados en cuanto a la mayor frecuencia de RAM del sistema cutáneo, coinciden con lo revisado en otros estudios nacionales descriptivos de la base de datos de Farmacovigilancia.<sup>(24,25,26,27)</sup> Se plantea que las RAM cutáneas ocurren en aproximadamente 2 % de todos los tratamientos.<sup>(28)</sup> Esto puede explicarse al ser la piel un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas, en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos.<sup>(29)</sup>

De modo general, el estudio evidenció una reducción significativa de la frecuencia de RAM, aunque tanto antes de 2019 como después, las reacciones a BIOMODULINA T<sup>®</sup>, se pueden clasificar como reacciones ocasionales o infrecuentes que son aquellas que se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1 000 pero menor de 1/100 ( $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ).<sup>(21,25)</sup>

El hecho de que continúan siendo las reacciones cutáneas locales, la cefalea y la fiebre las RAM más frecuentes; y más importante aún, que hasta la fecha no se tengan reportes de reacciones graves; son otros elementos que avalan la seguridad de BIOMODULINA T<sup>®</sup>, medicamento que se utiliza fundamentalmente en poblaciones vulnerables como lactantes, niños y ancianos.

## CONCLUSIONES

Aún con el amplio uso sin precedentes de BIOMODULINA T<sup>®</sup>, durante la pandemia de la COVID-19, se mantiene el excelente perfil de seguridad de este producto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CECMED. Resumen de las características del producto. Biomodulina T [Internet]. La Habana: CECMED; 2020 [Citado 20/08/2022]. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_biomodulina.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_biomodulina.pdf)
2. Chávez FRI, Rojas-Lemus M, Fortoul TI, Tenorio EP. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev Fac Med (Mex) [Internet]. 2018 [Citado 19/09/2022];18(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422017000500036&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500036&lng=es)
3. Michael T, Murray MD. Glandular Therapy. En: Pizzorno JE, Michael T, Murray MD, eds. Textbook of Natural Medicine. 5 ed. London: Churchill Livingstone; 2020. pp.301-306.e2.
4. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacología [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 19/09/2022]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/formulario/formulario.htm>
5. Rodríguez R, Vega H, Peláez A. Biomoduladores tímicos. Revista Cub Farm [Internet].1988 [Citado 19/09/2022];22(2):72-83. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-74709>
6. Saavedra D, Fuertes SA, Suárez GM, González A, Lorenzo-Luaces P, García B, et al. Biomodulina T partially restores immunosenescent CD4 and CD8 T cell compartments in the elderly. Exp Gerontol [Internet]. 2019 [Citado 20/08/2022];124:110633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207285/>
7. Suárez GS, Saavedra D. Biomodulina T May Restore Immunity in Older Adults. MEDICC Review [Internet]. 2020 [Citado 20/08/2022];22(3):54-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812900/>
8. Hernández E, Marsán V, Casado I, Puga R, García D, Reyes MC, et al. Effect of Biomodulina-T<sup>®</sup> and VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> on lymphocyte subpopulations in older adults. Exp Gerontol [Internet]. 2021 Oct [Citado 20/08/2022];153:111497. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325009/>
9. Hernández E, Marsán V, Casado I. Inmunomodulación de Biomodulina-T<sup>®</sup> y VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> sobre subpoblaciones linfocitarias de adultos mayores. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2022 [Citado 20/08/2022];38(1):e1608. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1608>
10. Casado I, Marsán V, Hernández E, Triana Y, Díaz G, Duarte Y, et al. BIOMODULINA T<sup>®</sup> Modulates Lymphocyte Compartments in Institutionalized Cuban Geriatric Patients. J Cell Immunol [Internet]. 2022 [Citado 20/08/2022];4(2):79-91. Disponible en: <https://www.scientificarchives.com/article/biomodulina-t-modulates-lymphocyte-compartments-in-institutionalized-cuban-geriatric-patients>
11. CECMED. Regulación M 81-15: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano. La Habana: CECMED; 2015.
12. MINSAP. Protocolo Nacional MINSAP vs la COVID-19 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 20/08/2022]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>
13. Gámez LA, Lara RF, Rodríguez R, González-Quevedo A, Fernández R, Marzoa N. Estudio fase II de tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple exacerbante-remitente con Biomodulina T. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2007 [Citado 20/08/2022];8(1):28-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2007/rmn071g.pdf>
14. Lara RF, Rodríguez R, Vargas A, Bolet M, Fernández RA, Suárez I, et al. Efectos adversos por el uso de la Biomodulina T y la corticotropina en pacientes con esclerosis múltiple. Medisur [Internet]. 2007 [Citado 20/08/2022];5(1):65-72. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020185009>
15. García M, Suárez R, Castro I, Santiago D, Alfonso I. Efecto terapéutico de la Biomodulina T homeopática con pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2011 [Citado 20/08/2022];10(3):287-95. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v10n3/rhcm05311.pdf>
16. Méndez E. Tratamiento de la Artritis Reumatoidea con Biomodulina T [Tesis Especialidad Medicina Interna]. La Habana: Instituto de Medicina Militar "Luis Díaz Soto"; 1991.
17. Rodríguez S, Aznar E, Reyes MC, Labrada A, Díaz Y, González I, et al. Biomodulina T<sup>®</sup>, safety and immunomodulatory effect in patients with HIV/AIDS. En: Congreso Infectious Diseases, 26 oct-18 dic 2018 [Internet]. Varadero: Congreso Infectious Diseases; 2018 [Citado 19/09/2022]. Disponible en: <http://hepatitis.cubagrouplanner.com/>

18. Madrigal L, Yanes B, Hernández ME. Terapia con Biomodulina T en pacientes vulnerables a COVID-19. Acta méd centro [Internet]. 2021 [Citado 19/09/2022];15 (4):[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1560>
19. Cañete R, Afonso JA, Brito K. The Effects of the Uncontrolled Use of Biomodulina T on the Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 Infection in Older Cuban Adults: An Open Label Evaluation. Curr Ther Res Clin Exp [Internet]. 2022 [Citado 20/08/2022];96:100662. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039686/>
20. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia- R, Calvo D, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. Revista Cubana Farmacia [Internet]. 2017 [Citado 19/09/2022];51(1). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192>
21. Tarragó SS, Gravier R, Gil L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horizonte sanitario [Internet]. 2019 [Citado 19/09/2022];18(1). Disponible en: <https://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/2514>
22. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet]. La Habana: RPCEC; 2020 [Citado 20/08/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/>
23. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet [Internet]. 2000 [Citado 20/08/2022];356(9237):1255-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072960/>
24. Jiménez G, García A, Gálvez AM, Alfonso I, Lara MC, Calvo DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Revista Cubana Salud Pública [Internet]. 2014 [Citado 20/08/2022];40(4):263-75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2014/csp144c.pdf>
25. Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2018 [Citado 20/08/2022];44(1):71-85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2018/csp181f.pdf>
26. Santos L, García AJ, Sánchez D, Laguardia D Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018. Horiz Sanitario [Internet]. 2021 [Citado 20/08/2022];20(1):49-56. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v20n1/2007-7459-hs-20-01-49.pdf>
27. Benítez L, Rodríguez N, Castro O, Benítez A. Caracterización de las reacciones adversas reportadas en la Atención Primaria de Salud de la provincia de Las Tunas en el primer semestre del año 2019. Universidad Médica Pinaréña [Internet]. 2022 [Citado 19/09/2022];18(2). Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/874>
28. Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay [Internet]. 2004 [Citado 20/08/2022];20(3):172-7. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v20n3/art2.pdf>
29. Chávez FA, Reynoso C, Rodríguez N. Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente Período 2004-2012. Revista Mexicana de Dermatología [Internet]. 2014 [Citado 19/09/2022];58:339-45. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/prevalencia-de-las-farmacodermias-en-pacientes-hospitalizados-en-el-servicio-de-dermatologia-de-la-umae-del-centro-medico-nacional-de-occidente-periodo-2004-2012/>

#### Conflicto de intereses

Mary Carmen Reyes Zamora, Suset Rodríguez Chávez, Raúl Lázaro Castro Almarales, Iris Rodríguez Iglesias y Alexis Labrada Rosado son trabajadores de BioCen, empresa productora de BIOMODULINA T<sup>®</sup>. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Contribución de autoría

Mary Carmen Reyes Zamora. Conceptualización, metodología, investigación y administración del proyecto, así como en el análisis formal y redacción del borrador original.

Suset Rodríguez Chávez. Investigación, metodología, análisis formal y redacción del borrador original.

Raúl Lázaro Castro Almarales. Curación de datos, análisis formal, redacción-revisión y edición.

Iris Rodríguez Iglesias. Investigación, curación de datos y análisis formal.

Ismay Alfonso Orta. Investigación, curación de datos y análisis formal.

Giset Jiménez López. Investigación, curación de datos y análisis formal.

Liliam Rodríguez Rivera. Investigación, curación de datos y análisis formal.

Alexis Labrada Rosado. Investigación, metodología, análisis formal y redacción y revisión del artículo.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.