

Título del ensayo: Evaluación de la eficacia y seguridad de un nuevo esquema posológico de BIOMODULINA T® para la prevención de infecciones entre ellas la COVID-19, en adultos mayores en Cuba.

FLUJO DE PARTICIPANTES

Se evaluaron 162 ancianos para finalmente incluir el número previsto en el protocolo de 160. Por sus deteriorados estados de salud, dos pacientes del Hogar “Santa Susana” (HSS) no fueron incluidos.

Al tratarse de adultos mayores institucionalizados, no hubo dificultades con la inclusión. En el HGG se incluyeron e iniciaron el tratamiento los 59 ancianos al unísono (13 de abril). En el caso del HSS, se incluyeron e iniciaron el tratamiento 101 ancianos, en dos bloques: el 20 de abril, 72 ancianos y el 20 de mayo los 29 restantes. Esto se debió fundamentalmente a la disponibilidad del pequeño número de los investigadores de este hogar para llevar a cabo las actividades previstas en el protocolo, más las de su quehacer diario en el hogar; y no por condiciones relacionadas con los pacientes o la disponibilidad de producto.

Al tratarse de individuos institucionalizados, solo dependía de los investigadores el cumplimiento adecuado del tratamiento, acción que fue llevada a cabo sin dificultad, en los dos hogares. De los 160 pacientes incluidos, 159 que representan el 99.4%, completaron las 12 administraciones. La interrupción del tratamiento en este paciente fue por decisión médica de los investigadores del HGG.

De los 159 estaban presentes al culminar los 6 meses del estudio 55 de HGG (3 fallecidos y 1 fue retornada a su hogar por sus familiares) y 152 del HSS (7 fallecidos). En el caso de que los pacientes estuvieran fallecidos al momento de la evaluación del mes o de la evaluación final a los 6 meses, se completó la información relacionada con la variable infecciones hasta el momento de su fallecimiento. En el caso de la anciana que había retornado a su hogar en la evaluación de los 6 meses se completaron los datos de infecciones con lo presentado hasta su permanencia en el hogar. Ella se encontraba entre pacientes seleccionados para estudio inmunológico por lo que tenemos a los 6 meses la evaluación inmunológica de solo 29 ancianos de los 30 iniciales.

De esta forma se tuvieron en cuenta los datos de la variable infecciones en 159 pacientes en la evaluación del mes (58 de HGG y 101 de HSS) y de 158 en la evaluación de los 6 meses (58 de HGG y 100 de HSS).

Hubo otras variables que lógicamente no pudieron ser evaluadas en los momentos correspondientes si los pacientes no se encontraban presentes. Es el caso de las variables de control que solo se tuvieron en la evaluación final los datos de 148 pacientes, de ellos 54 de HGG y 94 de HSS.

CARACTERÍSTICAS BASALES

La media de edad de los pacientes evaluados fue 78.4 ± 9.0 años, con resultados semejantes cuando se realiza el análisis por hogares (Tabla 1). Al analizar la totalidad de los incluidos, predominaron ligeramente los ancianos del sexo masculino, relación que se invierte en el HGG (Tabla 2). En cuanto al color de la piel, de manera general fue más frecuente la piel blanca, seguido de la negra. En el caso de HSS esta diferencia fue más marcada que en el HGG (Tabla 3).

Tabla 1. Edad

Edad		HGG	HSS	Ambos Hogares
N		59	101	160
Media		78.5	78.4	78.4
DE		7.3	9.8	9.0
IC al 95%		76.6-80.4	76.4-80.3	77.0-79.8
Min		65	60	60
Max		95	99	99
Percentiles	25	73	72.5	70.5
	50	78	79	79
	75	83	85	86

Tabla 2. Distribución según sexo

Sexo	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	26	44.1	63	62.4	89	55.6
Femenino	33	55.9	38	37.6	71	44.4
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

Tabla 3. Distribución según color de la piel

Color de la piel	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Blanca	28	47.5	86	85.2	114	71.3
Mestiza	11	18.6	6	5.9	17	10.6
Negra	19	32.2	9	8.9	28	17.5
Amarilla	1	1.7	0	0.0	1	1.6
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

Cuando se analizan los APP de los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 4), se constata que las patologías más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, la artritis y/o artrosis y las demencias.

Fue mayor el porcentaje de ancianos con síndrome de inmovilidad del HSS (36.6%), lo que difiere significativamente ($z=2.883$; $p=0.002$), de los datos registrados en el HGG (15.3%). Hubo una prevalencia significativamente mayor de EPOC, en los convivientes del HGG que en los del HSS ($z=3.749$; $p<0.001$)

Tabla 4. Antecedentes Patológicos Personales

APP	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Enfermedad cardiovascular	46	78.8	70	69.3	116	72.5
Diabetes mellitus	17	28.8	20	19.8	37	23.1
Neoplasia	7	11.9	16	15.8	23	14.4
Asma	4	6.8	9	8.9	13	8.1
EPOC	26	44.1	17	16.8	43	26.9
Enfermedades alérgicas	3	5.1	10	9.9	13	8.1
Enfermedad Cerebro Vascular	15	25.4	17	16.8	32	20.0
Artritis y/o Artrosis	36	61.0	61	60.4	97	60.6
Enfermedades Reumáticas	2	3.4	2	2.0	4	2.5
Enfermedades neurológicas	3	5.1	46	45.5	49	30.6
Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	38	64.4	47	46.5	85	53.1
Síndrome de Inmovilidad	9	15.3	37	36.6	46	28.8
Otras	49	79.1	74	73.3	121	75.6

En la Tabla 5, se muestra la frecuencia del hábito de fumar en los ancianos del estudio, corroborándose una diferencia estadísticamente muy significativa ($z=4.660$; $p<0.001$) en la presencia de este hábito en el HGG en relación con el HSS.

Tabla 5. Hábito de fumar

Hábito de fumar	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Sí	28	47.6	14	13.9	42	26.3
No	31	52.4	87	86.1	118	73.7
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

A continuación, se describen las variables fragilidad, evaluación funcional y evaluación nutricional. Igualmente, las tablas muestran los resultados en la totalidad de los ancianos y por hogares. En todos los casos se obtuvieron resultados similares antes vs después del tratamiento.

Al analizar las categorías de fragilidad, (Tabla 6), todos los individuos del HGG fueron clasificados como frágiles. No ocurrió lo mismo en HSS donde existe un pequeño número de ancianos pre-frágiles o robustos. Esto se debe a la existencia en el HSS de un piso constituido por habitaciones independientes con mobiliario, equipos electrodomésticos y otras condiciones estructurales, donde viven ancianos que por decisión propia han gestionado su ingreso en el hogar

Tabla 6. Distribución según categorías de fragilidad

Fragilidad inicial	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Frágil	59	100.0	92	91.1	151	94.3
Pre-frágil	0	0.0	7	6.9	7	4.4
No frágil – Robusto	0	0.0	2	2.0	2	1.3
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

Al realizar la evaluación funcional de los pacientes del estudio según el Índice de Katz de independencia para las actividades de la vida diaria, lo que se muestra en la Tabla 7, se puede apreciar que un poco más del 50 % los ancianos de ambos hogares se evalúan dentro de las categorías A y B, o sea, independientes en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse o independientes para todas las funciones anteriores excepto una. En el HSS había una mayor frecuencia de ancianos clasificados dentro de las categorías F y G, o sea, dependientes en 5 o 6 funciones, siendo esto congruente con la mayor cantidad de pacientes con síndrome de inmovilidad en este hogar.

Tabla 7. Evaluación funcional según el Índice de Katz

Evaluación funcional inicial	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
A	30	50.8	45	44.5	75	46.9
B	4	6.8	7	6.9	11	6.9
C	6	10.2	3	3.0	9	5.6
D	3	5.1	2	2.0	5	3.1
E	6	10.2	9	8.9	15	9.4
F	1	1.6	4	4.0	5	3.1
G	6	10.2	28	27.7	34	21.3
H	3	5.1	3	3.0	6	3.7
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

La evaluación del estado nutricional de los pacientes del estudio se realizó a través de las variables peso, talla e IMC. La Tabla 8 muestran las medidas de resumen y de posición de IMC en la evaluación inicial, en el conjunto de pacientes y por hogares.

Tabla 8. IMC de los pacientes al inicio del estudio

IMC (kg/m ²)	HGG	HSS	Ambos Hogares
N	59	101	160
Media	22.7	25.3	24.4
DE	4.4	4.3	4.5
IC al 95%	21.6 – 23.9	24.5 – 26.2	23.7 – 25.1
Min	13.9	14.5	13.9
Max	35.7	36.9	36.9
Percentiles	25	19.5	22.1
	50	22.2	25.6
	75	25.6	28.2

A partir de los valores del IMC se establece la clasificación en bajo peso, normopeso, sobrepeso u obeso. En la Tabla 9 se muestran los resultados de la evaluación nutricional inicial por hogares. Los resultados de la evaluación inicial no mostraron cambios significativos al final del estudio con respecto a los valores basales. En el conjunto de pacientes, predominó los clasificados como normopeso (43.8%), pero es notable, que existen diferencias significativas en cuanto al estado nutricional entre ambos hogares. Se obtuvo una mayor proporción de individuos con bajo peso en el HGG ($z=2.548$; $p=0.005$) y una mayor proporción de sobrepeso en el HSS ($z=2.855$; $p=0.002$).

Tabla 9. Evaluación nutricional según el IMC

Evaluación nutricional inicial	HGG		HSS		Ambos Hogares	
	N	%	N	%	N	%
Bajo peso	24	40.7	22	21.8	46	28.8
Normopeso	27	45.7	43	42.6	70	43.8
Sobrepeso	6	10.2	30	29.7	36	22.5
Obeso	2	3.4	6	5.9	8	5.0
Total	59	100.0	101	100.0	160	100.0

RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Infecciones

Las comparaciones de las infecciones respiratorias y de otros sistemas presentadas por los pacientes, se realizó, a partir de los datos recogidos en las historias clínicas. En la consulta de evaluación inicial se recogieron los datos que fueron clasificados como “control histórico”. Se consideraron todas las infecciones presentadas en el periodo del año 2019, en correspondencia con el mismo periodo de 2020 por el cual serían evaluados estos pacientes. Todos los pacientes fueron seguidos por un periodo de 6 meses, desde abril-mayo (en dependencia de su momento de inclusión) a octubre-noviembre de 2020, por tanto, se tomó como control la evaluación de estas variables en los 6 meses comprendidos en igual periodo del año 2019.

Teniendo en cuenta que en ocasiones el mismo sujeto presentaba más de una infección, por lo que el número de infecciones en cada momento de evaluación no coincide con el número de pacientes con infecciones, se muestran los datos referentes a sujetos con infecciones.

se muestra una reducción significativa del número de infecciones respiratorias altas y bajas y del número de sujetos con dichas infecciones, para el HSS y para el conjunto de pacientes (Tablas 10 y 11).

No se registraron infecciones del SNC, del SOMA, o infecciones generalizadas; ni antes ni durante el estudio. Se muestra una disminución significativa en el número de infecciones genitourinarias en el HSS $p < 0.001$ y en el conjunto de pacientes $p = 0.007$. Ocurre lo mismo en estos dos casos si se analiza el número de sujetos con estas infecciones (Tabla 11).

El resultado global en el conjunto de pacientes, fue una reducción significativa del número de infecciones $p < 0.001$ (Tabla 18). El número de sujetos con infecciones (Tabla 19), disminuyó en el HSS y en el conjunto de pacientes, siendo significativa esta disminución ($p < 0.001$) solamente en el HSS. En el HGG hay un ligero aumento de este número, aunque no llega a ser significativo $p = 0.116$, y ocurre a expensas de sujetos con infecciones no respiratorias.

En las tablas 12 y 13, se muestran los índices por sujetos de infecciones respiratorias y de infecciones en general. Este sencillo indicador permite evaluar el efecto de la intervención mediante el cambio experimentado por dicho índice y permite, además, evaluar el cumplimiento de la hipótesis planteada en el protocolo mediante el cálculo de la variación porcentual del mismo durante el estudio.

Al analizarlo de manera global en comparación con los datos control, en el conjunto de pacientes se obtiene una disminución de un 70 % de las infecciones respiratorias (0.86 vs 0.16), cifra que duplica el 35% estimado

en la hipótesis del estudio. Como en el conjunto de pacientes los datos si permiten calcular la razón de momios, se obtuvo en este caso un OR = 31.69; IC: 17.18 – 58.44.

El índice de infecciones por sujeto, muestra un comportamiento similar. Aunque acá no se cumplen los preceptos para poder calcular OR (de inicio mayor número de infecciones que pacientes), en el conjunto de pacientes se apreció una disminución de un 79% de las infecciones en general en comparación a los datos control (1.52 vs 0.73). Dicho de otra manera, las infecciones disminuyen a la mitad con relación a las ocurridas en igual periodo del 2019.

Tabla 10. Número de infecciones: control (6 meses de 2019) vs 6 meses de 2020

INFECCIONES	Hogar "Alfredo Gómez Gendra"				z-test; p	Hogar "Santa Susana"				z-test; p	Ambos Hogares				z-test; p
	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT			Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT			Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Total de sujetos	59	100.0	58	100.0		101	100.0	101	100.0		160	100.0	159	100.0	
TOTAL DE RESPIRATORIAS ALTAS	2	3.4	1	1.7	$z = -0.0150;$ $p = 0.988$	2	3.4	6	6.0	$z = 9.8446;$ $p < 0.001$	78	48.8	7	4.4	$z = 8.8024;$ $p < 0.001$
Catarro común	0	0.0	0	0.0	--	55	54.5	3	3.0	$z = 7.8945;$ $p < 0.001$	55	34.4	3	1.9	$z = 7.2604;$ $p < 0.001$
Sinusitis	0	0.0	0	0.0	--	3	3.0	1	1.0	$z = 0.4950;$ $p = 0.621$	3	1.9	1	0.6	$z = 0.4905;$ $p = 0.624$
Otitis	1	1.7	0	0.0	$z = -0.0086;$ $p = 0.993$	12	11.9	0	0.0	$z = 3.2569;$ $p = 0.001$	13	8.1	0	0	$z = 3.3753;$ $p < 0.001$
Laringitis	0	0.0	0	0.0	--	4	4.0	0	0.0	$z = 1.5051;$ $p = 0.132$	4	2.5	0	0	$z = 1.4969;$ $p = 0.134$
Faringoamigdalitis	1	1.7	1	1.7	$z = -0.7011;$ $p = 0.483$	2	2.0	2	2.0	$z = -0.4950;$ $p = 0.621$	3	1.9	3	1.9	$z = -0.3966;$ $p = 0.692$
TOTAL DE RESPIRATORIAS BAJAS	8	13.6	6	10.3	$z = 0.2508;$ $p = 0.802$	51	50.5	12	12.0	$z = 5.7303;$ $p < 0.001$	59	36.9	18	11.4	$z = 5.1729;$ $p < 0.001$
Bronquitis	7	11.9	2	3.4	$z = 1.3611;$ $p = 0.173$	14	13.9	1	1.0	$z = 3.2009;$ $p = 0.001$	21	13.1	3	1.9	$z = 3.5770;$ $p < 0.001$
Bronconeumonía	1	1.7	4	6.9	$z = -0.9337;$ $p = 0.350$	37	36.7	11	11.0	$z = 4.0965;$ $p < 0.001$	38	23.8	15	9.5	$z = 3.2603;$ $p = 0.001$
TOTAL DE RESPIRATORIAS ALTAS Y BAJAS	10	1.7	7	12.1	$z = 0.4866;$ $p = 0.065$	127	125.7	18	18.0	$z = 11.6840;$ $p < 0.001$	137	85.6	25	15.8	$z = 12.3373;$ $p < 0.001$
Digestivas	0	0.0	5	8.6	$z = 1.8479;$ $p = 0.627$	4	4.0	0	0.0	$z = 1.5051;$ $p = 0.132$	4	2.5	5	3.2	$z = 0.0191;$ $p = 0.985$

INFECCIONES	Hogar "Alfredo Gómez Gendra"					Hogar "Santa Susana"					Ambos Hogares				
	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		z-test; p	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		z-test; p	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		z-test; p
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
De piel y tejidos blandos	14	23.7	21	36.2	$z = 1.2719;$ $p = 0.203$	33	32.7	25	25.0	$z = 1.0448;$ $p = 0.296$	47	29.4	46	29.1	$z = -0.0721;$ $p = 0.942$
Genitourinarias	7	11.9	15	25.9	$z = 1.7008;$ $p = 0.089$	43	42.6	13	13.0	$z = 4.5189;$ $p < 0.001$	50	31.3	28	17.7	$z = 2.6731;$ $p = 0.007$
SNC	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0			--
SOMA	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0	0	0.0	--
Generalizada	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0	0	0.0	--	0	0.0	0	0.0	--
Otras	1	1.7	1	1.7	$z = -0.7011;$ $p = 0.483$	4	4.0	11	11.0	$z = 1.6305;$ $p = 0.103$	5	3.1	12	7.6	$z = 1.5224;$ $p = 0.128$
TOTAL DE INFECCIONES	32	54.2	49	84.5	$z = 3.3437;$ $p < 0.001$	211	208.9	67	67.0	$z = 6.1244;$ $p < 0.001$	243	151.9	116	73.4	$z = 6.8346;$ $p < 0.001$

Tabla 11. Sujetos con infecciones: control (6 meses de 2019) vs 6 meses de 2020

PACIENTES	Hogar "Alfredo Gómez Gendra"				z-test; p	Hogar "Santa Susana"				z-test; p	Ambos Hogares				z-test; p
	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT			Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT			Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Total de sujetos	59	100.0	58	100.0		101	100.0	101	100.0		160	100.0	159	100.0	
Sin infecciones	38	64.4	28	48.3	$z = 1.5728;$ $p = 0.116$	26	25.7	52	52.0	$z = 3.6748;$ $p < 0.001$	64	40.0	80	50.6	$z = 1.7919;$ $p = 0.073$
Con alguna infección	21	35.6	30	51.7	$z = 1.5728;$ $p = 0.116$	75	74.3	48	48.0	$z = 3.6748;$ $p < 0.001$	96	60.0	78	49.4	$z = 1.7919;$ $p = 0.073$
Sin infecciones respiratorias (altas y/o bajas)	50	84.7	51	87.9	$z = 0.2323;$ $p = 0.816$	35	34.6	86	86.0	$z = 7.2918;$ $p < 0.001$	85	53.1	137	86.7	$z = 6.4004;$ $p < 0.001$
Con infecciones respiratorias (altas y/o bajas)	9	15.3	7	12.1	$z = 0.2323;$ $p = 0.816$	66	55.4	14	14.0	$z = 7.2918;$ $p < 0.001$	75	46.9	21	13.3	$z = 6.4004;$ $p < 0.001$
Con infecciones respiratorias altas	2	3.4	1	1.7	$z = -0.0150;$ $p = 0.988$	56	55.4	4	4.0	$z = 7.8152;$ $p < 0.001$	58	36.3	5	3.2	$z = 7.2604;$ $p < 0.001$
Con infecciones respiratorias bajas	7	11.9	6	10.3	$z = -0.0327;$ $p = 0.974$	39	38.6	7	7.0	$z = 5.0385;$ $p < 0.001$	46	28.8	13	8.2	$z = 4.5628;$ $p < 0.001$
Con infecciones digestivas	0	0	5	8.6	$z = 1.8479;$ $p = 0.627$	4	4.0	0	0.0	$z = 1.5051;$ $p = 0.132$	4	2.5	5	3.2	$z = 0.0191;$ $p = 0.985$
Con infecciones de piel y tejidos blandos	10	16.9	14	24.1	$z = 0.7338;$ $p = 0.463$	25	24.7	19	19.0	$z = 0.8156;$ $p = 0.415$	35	21.9	33	20.9	$z = 0.0783;$ $p = 0.938$
Con infecciones genitourinarias	5	8.5	10	17.2	$z = 1.1416;$ $p = 0.254$	39	38.6	12	12.0	$z = 4.1734;$ $p < 0.001$	44	27.5	22	13.9	$z = 2.6731;$ $p = 0.007$
Con otras infecciones	1	1.7	1	1.7	$z = -0.7011;$ $p = 0.483$	4	4.0	11	11.0	$z = 1.6305;$ $p = 0.103$	5	3.1	12	7.6	$z = 1.5224;$ $p = 0.128$

Tabla 12. Índice de infecciones respiratorias por sujetos

Ambos Hogares	ANTES DE BMT	6 MESES DESPUÉS DE INICIAR BMT
Total de sujetos	160	158
Total de infecciones respiratorias	137	25
<i>Infecciones / sujetos</i>	<i>0.86</i>	<i>0.16</i>
<i>OR = 31.69; IC 17.18 – 58.44</i>		

Tabla 13. Índice de infecciones por sujetos

Ambos Hogares	ANTES DE BMT	6 MESES DESPUÉS DE INICIAR BMT
Total de sujetos	160	158
Total de infecciones	243	116
<i>Infecciones / sujetos</i>	<i>1.52</i>	<i>0.73</i>

Etiología de las infecciones

En relación a la etiología sospechada de las infecciones presentadas por los pacientes en los 3 momentos de evaluación, no se preguntó en el caso de los catarros pues por definición son enfermedades virales. Todas las sinusitis y neumonías ocurridas, así como las infecciones urinarias, fueron clasificadas por los médicos, como de causa bacteriana.

Si se agrupa según su etiología las infecciones respiratorias (Tabla 14) y no respiratorias (Tabla 15), y se compara entre control (6 meses de 2019) y el periodo completo de 6 meses de 2020, se puede apreciar la disminución significativa del número de infecciones bacterianas antes vs después, tanto respiratorias ($p = 0.013$), como no respiratorias ($p < 0.001$).

Tabla 14. Etiología de las infecciones respiratorias

Infecciones respiratorias	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT	
	N	%	N	%
Bacteriana	66	48.2	20	80.0
Viral	69	50.4	5	20.0
Micótica	2	1.4	0	0.0
Total	137	100.0	25	100.0

Prueba de χ^2	g.l.	p
$\chi^2 = 8.666$	2	<i>0.013</i>

Tabla 15. Etiología de las infecciones no respiratorias

Infecciones no respiratorias	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT	
	N	%	N	%
Bacteriana	96	90.6	62	68.1
Viral	3	2.8	6	6.6
Micótica	5	4.7	5	5.5
Parasitaria	2	1.9	18	19.8
Total	106	100.0	91	100.0

Prueba de χ^2	g.l.	p
$\chi^2 = 20.091$	3	< 0.001

Tratamiento antibiótico para las infecciones

En las Tablas 15 y 16 se muestra el uso de antibióticos como tratamiento para las infecciones respiratorias y no respiratorias respectivamente en el conjunto de pacientes. En cada tabla se refleja el número de pacientes que necesitaron antibióticos por vía oral, por vía parenteral y por ambas vías.

Cuando se analiza el conjunto de pacientes que usaron antibióticos antes de la intervención con BMT y después de esta, tanto para infecciones respiratorias como no respiratorias; se puede afirmar que ocurrió una disminución significativa de este número, lo que se muestra en la Tabla 17.

En todos los casos fue más frecuente el uso de antibióticos por vía oral en relación con el uso por vía parenteral.

Tabla 15. Uso de antibióticos para infecciones respiratorias

Ambos Hogares	Antes de BMT N=160 (100.0%)			Ev.1 N=159 (100.0%)			Ev.2 N=158 (100.0%)		
Uso de Antibióticos	Ambas vías	Oral	Parenteral	Ambas vías	Oral	Parenteral	Ambas vías	Oral	Parenteral
Pacientes que No	113 (70.6%)	118 (73.8%)	146 (91.3%)	153 (96.2%)	154 (96.9%)	156 (98.1%)	141 (89.2%)	146 (92.4%)	152 (96.2%)
Pacientes que Sí	47 (29.4%)	42 (26.2%)	14 (8.7%)	6 (3.8%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	17 (10.8%)	12 (7.6%)	6 (3.8%)

Tabla 16. Uso de antibióticos para infecciones no respiratorias

C) Ambos Hogares	Antes de BMT N=160 (100.0%)			Ev.1 N=159 (100.0%)			Ev.2 N=158 (100.0%)		
Uso de Antibióticos	Ambas vías	Oral	Parenteral	Ambas vías	Oral	Parenteral	Ambas vías	Oral	Parenteral
Pacientes que No	98 (61.3%)	103 (64.4%)	150 (93.8%)	142 (89.3%)	145 (91.2%)	156 (98.1%)	124 (78.5%)	127 (80.4%)	154 (97.5%)
Pacientes que Sí	62 (38.7%)	57 (35.6%)	10 (6.2%)	17 (10.7%)	14 (8.8%)	3 (1.9%)	34 (21.5%)	31 (19.6%)	4 (2.5%)

Tabla 17. Uso de antibióticos antes vs después en el conjunto de pacientes

USO DE ANTIBIÓTICOS	Antes de BMT		6 meses después de iniciar BMT		z-test; p
	N	%	N	%	
Total de sujetos	160	100.0	158	100.0	
Para infecciones respiratorias	47	29.4	17	10.8	$z = 3.999$ $p < 0.001$
Para infecciones no respiratorias	62	38.7	34	21.5	$z = 3.347$ $p < 0.001$

Ingreso hospitalario por infecciones

No se evidenciaron variaciones en esta variable.

Mortalidad por infecciones

Por el diseño del estudio no se era posible valorar la variable mortalidad por infecciones como dato control, pues se trata de un estudio donde el paciente es su propio control (control histórico).

Durante los 6 meses de seguimiento de los ancianos ocurrieron 3 fallecimientos por infección respiratoria, específicamente por bronconeumonía hipostática, en pacientes encamados y los tres del Hogar “Santa Susana”. Una de estas muertes fue considerada evento adverso por ocurrir durante el mes posterior a concluir el tratamiento, espacio de tiempo establecido en el protocolo para el seguimiento de los EA.

Infección por COVID-19

Durante el periodo del estudio, ningún paciente fue diagnosticado con COVID-19. A todos los pacientes que presentaron infecciones respiratorias se les realizó PCR, siendo en todos los casos negativo.

Evaluación inmunológica**- Hemograma**

Los resultados de cada parámetro del hemograma, fueron clasificados por los médicos en normal, anormal no clínicamente significativo (NCS) y anormal clínicamente significativo (CS). En la Tabla 18, se exponen los contrastes inicio vs final de las clasificaciones de estos parámetros de laboratorio acorde con sus valores en cada momento, los que no mostraron diferencias significativas antes vs después.

Tabla 18. Contrastes inicio vs final de las clasificaciones de los componentes del hemograma (*:

Corrección de Yates)

Variables (N)	Normal N(%)	NCS N(%)	CS N(%)	Contraste
Hemoglobina inicial (135)	68 (50.4)	57 (42.2)	10 (7.4)	$\chi^2 = 4.9265; gl = 2; p = 0.0825$
Hemoglobina final (94)	52 (55.3)	41 (43.6)	1 (1.1)	
Hematocrito (133)	93 (69.9)	30 (22.6)	10 (7.5)	$\chi^2 = 7.7524; gl = 2; p = 0.021$
Hematocrito (97)	70 (72.2)	26 (26.8)	1 (1.0)	
Leucocitos totales (136)	128 (94.1)	8 (5.9%)	-	$\chi^2 = 0.0285; gl = 1; p = 0.866 *$
Leucocitos totales (90)	86 (95.6)	4 (4.4)	-	
Neutrófilos (135)	123 (91.1)	10 (7.4)	2 (1.5)	$\chi^2 = 3.0632; gl = 2; p = 0.216$
Neutrófilos (90)	87 (96.7)	3 (3.3)	-	
Linfocitos (135)	126 (93.3)	9 (6.74)	-	$\chi^2 = 0.1001; gl = 1; p = 0.752 *$
Linfocitos (90)	83 (92.2)	7 (7.8)	-	
Monocitos (127)	39 (30.7)	87 (68.5)	1 (0.8)	$\chi^2 = 0.7344; gl = 2; p = 0.693$
Monocitos (90)	27 (30.0)	63 (70.0)	-	
Eosinófilos (130)	58 (44.6)	68 (52.3)	4 (3.1)	$\chi^2 = 3.4537; gl = 2; p = 0.178$
Eosinófilos (89)	36 (40.4)	53 (59.6)	-	

-Subpoblaciones linfocitarias

A treinta pacientes del HGG se le extrajo sangre para estudio inmunológico, antes de iniciar el tratamiento (T0) a la semana de concluido este (T1) y a los 6 meses de haberse e iniciado (T2). En esta última ocasión solo se contó con 29 pacientes pues uno de los seleccionados abandonó el hogar. En una de estas 29 muestras, no marcó bien el anticuerpo anti CD19.

En la Tabla 19 se realiza el análisis de estos datos teniendo en cuenta, la clasificación en normal, disminuido o aumentado, a partir de los valores de referencia del laboratorio del IHI donde se realizaron. Se puede apreciar en el caso específico de los linfocitos B, que el 43.3% presentaba en T0 valores disminuidos, situación que se va corrigiendo a lo largo del periodo evaluado. En T1, 22 ancianos alcanzan valores normales, pero en el 83.3% o sea en 25 individuos, estos valores aumentan con relación a los basales. En T2 ya solo 3 individuos, el 10.3%, mantienen valores de linfocitos B disminuidos.

Cuando se contrastan los valores de las subpoblaciones en los diferentes momentos de evaluación, se observa entonces, un aumento estadísticamente significativo de los linfocitos B CD19+ y también de las células NK CD3-/CD56+, no así de las subpoblaciones de linfocitos T CD3+CD4+ y T CD3+CD8+. Se constata, además, un aumento significativo del cociente CD4/CD8 en T1 ($p = 0.021$). En T2 aunque la media del cociente sigue siendo mayor que la obtenida en T0, se pierde la significación estadística de este aumento (Tabla 20).

Al analizar los valores del cociente CD4/CD8 en los tres tiempos evaluados, de inicio el 60% de los ancianos mostraba un cociente menor o igual que 2, (18 de 30) y en T1 este porcentaje disminuye al 50 (15 de 30). En T2, solo el 37.9% (11 de 29) tenía el cociente CD4/CD8 disminuido.

En el protocolo del estudio solo se incluyó la cuantificación de estas subpoblaciones, porque se tenían garantizados los reactivos de laboratorio necesarios para su estudio, pero fue posible a partir de las mismas muestras de sangre analizar lo que en el campo de la inmunología se conoce como “fenotipo ampliado”, que no es más que la determinación dentro de estas subpoblaciones de otros marcadores que caracterizan a los diferentes subsets linfocitarios. Estos resultados están publicados en revistas internacionales.

Tabla 19. Clasificación de los valores de las subpoblaciones linfocitarias en los tres tiempos evaluados

Evaluación Subpoblaciones Linfocitarias	T0; N = 30			T1; N = 30			T2; N = 29		
	Normal N(%)	Disminuida N(%)	Aumentada N(%)	Normal N(%)	Disminuida N(%)	Aumentada N(%)	Normal N(%)	Disminuida N(%)	Aumentada N(%)
CD3+/CD4+	29 (96.7)	1 (3.3)	---	22 (73.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	19 (65.5)	4 (13.8)	6 (20.7)
CD3+/CD8+	26 (86.7)	4 (13.3)	---	21 (70.0)	9 (30.0)	---	20 (69.0)	6 (20.7)	3 (10.3)
CD19	17 (56.7)	13 (43.3)	---	22 (73.3)	8 (26.7)	---	26 (89.6)	3 (10.3)	---
CD3-/CD56+	26 (86.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	22 (73.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	7 (24.1)	1 (3.5)	21 (72.4)

Tabla 20. Contrastes entre los valores de las subpoblaciones linfocitarias en los tres tiempos Evaluados

Momentos	Dif. medias	IC 95% dif. medias	t	gl	p
CD3+CD4+					
T0-T1	1.77	-1.874 – 5.414	0.9933	29	0.328
T0-T2	-2.88	-7.542 – 1.782	-1.2635	29	0.216
T1-T2	-4.65	-0.647 – 9.947	-1.7955	29	0.083
CD3+CD8+					
T0-T1	3.46	-0.039 – 6.959	2.0225	29	0.052
T0-T2	1.40	-2.360 – 5.160	0.7615	29	0.452
T1-T2	-2.06	-1.805 – 5.925	-1.0902	29	0.285
CD19+					
T0-T1	-4.61	-7.227 – -1.990	-3.599	29	0.001
T0-T2	-7.77	-10.889 – -4.653	-5.114	27	<0.001
T1-T2	-3.07	-7.513 – 1.371	-1.419	27	0.167
CD3-CD56+					
T0-T1	-3.42	-0.534 – 7.374	1.7688	29	0.087
T0-T2	-24.96	-30.819 – -19.101	8.7133	29	<0.001
T1-T2	-21.54	-28.534 – -14.546	6.2990	29	<0.001
CD3+CD4+ / CD3+CD8+					
T0-T1	-0.615	-1.133 - -0.099	-2.438	29	0.021
T0-T2	-0.399	-1.033 – 0.234	-1.292	28	0.207
T1-T2	0.218	-0.705 – 1.141	0.484	28	0.632

- Cuantificación de Inmunoglobulinas

No ocurrieron cambios significativos cuando se contrastó los valores de las inmunoglobulinas basales con los dos subsiguientes momentos de evaluación

EVENTOS ADVERSOS

En la Tabla 21 se reflejan los EA por hogares y en conjunto de pacientes. Ocurrieron un total de 38 EA, en los 160 pacientes del estudio; no existiendo diferencias entre hogares, en relación al número de EA ocurridos ($p = 0.844$). Estos EA se presentaron en 36 individuos. En dos ancianos ocurrieron dos infecciones: en un caso conjuntivitis viral y sinusitis; y en el otro piodermatitis e infección del tracto urinario.

Tabla 21. Eventos adversos

Eventos adversos	HGG		HSS		Ambos Hogares		<i>z-test; p</i>
	N	%	N	%	N	%	
Número de pacientes	59	36,9	101	63,1	160	100	
Número de EA	13	22.0	25	24.8	38	23.8	$z=0.1973;$ $p = 0.844$
Pacientes con EA	12	20.3	24	23.8	36	22.5	

En la Tabla 22 se describen los EA ocurridos según su clasificación de acuerdo a localización, tiempo de aparición, conocimiento previo, intensidad, consecuencia, causalidad, desenlace del EA; y actitud respecto al tratamiento del estudio. Como referimos anteriormente todos fueron EA inesperados, al no estar descritos entre los posibles a ocurrir con el uso de BMT. Al no acontecer en el sitio de administración del producto, todos los EA se consideraron sistémicos. Al iniciarse luego de transcurrida la primera media hora de administrado el producto, todos se consideraron tardíos, e igualmente atendiendo a su fecha de inicio y final, todos duraron más de un día. En el análisis de causalidad todos fueron clasificados como improbables o no relacionados, teniendo en cuenta su relación temporal con la administración de la BMT y la explicación por otro enfermedad concomitante.

Solo 1 EA, específicamente una neumonía en un paciente de 94 años encamado, fue considerado grave, al ocurrir la muerte del anciano. El resto tuvo un desenlace recuperado. El 71% fueron de intensidad leve al ser bien tolerados por los sujetos, causando mínimas molestias y no interfiriendo con sus actividades cotidianas. En relación a la actitud respecto al tratamiento, en 12 de ellos (31.6%) se continuó el tratamiento con BMT, el resto, que por demás fue la mayoría, ocurrió cuando los pacientes ya habían concluido la administración del producto en investigación (incluido en este caso el EA grave).

En relación a los tratamientos utilizados para estos EA fueron en su mayoría antimicrobianos y más frecuentemente por vía oral.

Tabla 22. Clasificación de los EA registrados

EVENTOS ADVERSOS	N (%)
Localización:	
• <i>EA sistémico</i>	38 (100.0%)
Tiempo de aparición:	
• <i>EA tardío</i>	38 (100.0%)
Conocimiento previo	
• <i>EA inesperado</i>	38 (100.0%)
Causalidad	
• <i>Improbable</i>	20/38 (52.6)
• <i>No relacionado</i>	18/38 (47.4)
Duración	
• <i>Mayor de un día</i>	38/38 (100.0)
Desenlace	
• <i>Recuperado</i>	37/38 (97.4)
• <i>Muerte</i>	1 (2.6)
Intensidad	
• <i>Leve</i>	27 (71.0)
• <i>Moderada</i>	9 (23.7)
• <i>Severa</i>	2 (5.3)
Consecuencias	
• <i>No grave</i>	37/38 (97.4)
• <i>Grave (produce muerte del paciente)</i>	1 (2.6)
Actitud frente al tratamiento	
• <i>Continuación</i>	12/38 (31.6)
• <i>Tratamiento ya concluido</i>	26 (68.4)
Lotes con que se produce el EA	
• <i>906B01-0</i>	13 (34.2)

• 908B01/0	7 (18.4)
• 004B01/0	18/38 (47.4)
Tratamientos usados	
• <i>Antibióticos orales</i>	24/48 (50.0)
• <i>Antibióticos parenterales</i>	10 (20.8)
• <i>Antipirético (Dipirona IM)</i>	3 (6.3)
• <i>Antimicóticos o Antiparasitarios tópicos</i>	11(22.9)

No se registraron en el estudio, EA relacionados con el producto. Las infecciones recogidas como EA, realmente son parte de las manifestaciones clínicas frecuentes en los adultos mayores institucionalizados, que de hecho dieron lugar a la realización de este ensayo clínico.

CONCLUSIONES GENERALES

Los resultados alcanzados en el presente estudio permiten formular las siguientes conclusiones:

- ❖ El nuevo esquema posológico de BIOMODULINA T®, evidenció una alta eficacia para la prevención de infecciones respiratorias altas y bajas, en los adultos mayores de hogares de ancianos, al lograr una gran disminución de la incidencia de estas, en comparación con igual periodo del año anterior, sobrepasando con creces la hipótesis del estudio.
- ❖ El tratamiento con BIOMODULINA T®, también repercutió en la disminución de infecciones genitourinarias y de piel y tejidos blandos, así como de todas las infecciones en general, sobre todo de etiología bacteriana; lo que trajo como consecuencia la disminución del uso de antibióticos en los pacientes del estudio.
- ❖ Durante los seis meses de seguimiento, ningún paciente fue diagnosticado con COVID-19, en lo que también jugó su papel el protocolo establecido en los hogares para la prevención de esta enfermedad.
- ❖ Los pacientes del estudio mostraron importantes signos de inmunosenescencia, fundamentalmente la disminución de los linfocitos B, de linfocitos T y B vírgenes y el aumento de células efectoras terminalmente diferenciadas; siendo capaz la BIOMODULINA T® de estimular el aumento del cociente CD4+/CD8+, el número de linfocitos B, de linfocitos TCD4+ y CD8+ vírgenes, así como la capacidad de activación de la respuesta inmune, aunque no mostró efectos sobre las células efectoras terminalmente diferenciadas ni sobre la respuesta de anticuerpos.
- ❖ Se evidencian por vez primera los efectos sobre el sistema inmune del tratamiento con BIOMODULINA T®, hasta 6 meses después de iniciado el mismo, constituyendo la base de los resultados clínicos obtenidos.
- ❖ Se demostró de nuevo el excelente perfil de seguridad de BIOMODULINA T®, al no registrarse eventos adversos relacionados con el producto.