

Título del ensayo: Evaluación de la seguridad y eficacia de BIOMODULINA T® para la prevención de infecciones entre ellas la COVID-19, en adultos mayores en Cuba. Ensayo Clínico Fase IV.

FLUJO DE PARTICIPANTES

En relación al escenario 1, la intervención en los centros de aislamiento no se cumplió de acuerdo a lo previsto. El tratamiento a viajeros estaba incluido en el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19, eliminándose en la versión 1.5 de este. Por tanto, en este escenario solo se evaluó seguridad.

En el escenario 2, no se incluyeron adultos mayores de la OSDE BioCubaFarma, y como se había dejado abierto la posibilidad de otros sitios, se incluyó la OC de Plaza de la Revolución. Se siguieron a los individuos por un periodo de seis meses luego de iniciado el tratamiento y solo se tuvo en cuenta la evaluación de la seguridad y el efecto del tratamiento sobre la infección por COVID-19

En el escenario 3, después del primer ciclo de tratamiento, la duración del período de evaluación fue de abril a septiembre de 2020, aunque en algunos sitios hasta octubre, porque iniciaron el tratamiento en mayo. Ante el segundo pico pandémico, con los resultados obtenidos con la intervención, se decidió por las autoridades del MINSAP, aplicar un segundo ciclo de tratamiento con al menos seis meses de concluido el anterior, en las instituciones de cuidados a largo plazo. Este segundo ciclo no fue realizado al unísono en todo el país. Aunque comenzó en algunos sitios a aplicarse en noviembre 2020, la mayoría de los sitios lo realizaron en el mes de enero de 2021. En este caso, se tuvo en cuenta para la evaluación seis meses a partir del inicio del tratamiento comprendiendo las fechas entre noviembre de 2020 y 30 de junio de 2021.

Escenario 1

Para el análisis de seguridad se toman los datos disponibles, teniendo constancia de que se le administró al menos 1 dosis del producto a 416 adultos mayores.

Escenario 2

Este escenario incluyó un total de 226 trabajadores, distribuidos en 74 trabajadores de BioCen, 110 de las oficinas centrales del MINSAP y 42 de la Plaza de la Revolución.

En BioCen de un universo de 75 adultos mayores, se incluyeron 74, porque uno no dio su consentimiento.

Escenario 3

❖ Hogares de Ancianos:

Cuba contaba con 153 Hogares de Ancianos, distribuidos en todas las provincias del país según se muestra en la Tabla 1. No se muestran los datos de:

- Hogar Mario Muñoz de la provincia Mayabeque: habían culminado tratamiento con BIOMODULINA T® en el mes de marzo como parte de un estudio de utilización de medicamentos promovido por BioCen
- Hogar No 3 de la provincia de Villa Clara: antes de comenzar la intervención en el país, había ocurrido en el hogar, un evento de transmisión local, en el cual se aplicó un paquete de medidas entre ellas la administración de BIOMODULINA T® y Nasalferon que contribuyeron al control de la situación
- Hogar Santa Susana de la provincia Mayabeque y Hogar Alfredo Gómez Gendra de la provincia La Habana: participantes en otro ensayo clínico con el producto

En la Tabla 1, igualmente se muestra, en relación al total de internos en plantilla, el porcentaje de ancianos que recibieron el producto, según provincias. Se incluyeron en total, el 92,0% de la plantilla ocupada de Hogares de Ancianos. Recibieron el segundo ciclo de tratamiento el 91,0% de los que

recibieron el primero, lo que representa el 83,7% de los internos en plantilla. En el segundo ciclo, recibieron el tratamiento por vez primera un pequeño grupo de ancianos que no fueron incluidos en el estudio inicialmente. Esto está en congruencia con la relajación de la medida de no entrada al hogar en algunos sitios.

Tabla 1. Ancianos en Hogares de Ancianos que recibieron tratamiento según provincias

Provincias	Hogares de Ancianos	Internos en plantilla	Incluidos	% con relación a Internos	Recibieron 2do ciclo	% con relación a Internos	% con relación a Incluidos
Pinar del Rio	1	274	254	92,7	238	86,9	93,7
Artemisa	5	204	176	86,3	184	90,2	104,5
La Habana	32 de 33	2400	2216	92,3	1608	67,0	75,2
Mayabeque	5 de 7	370	315	85,1	316	85,4	100,3
Matanzas	11	541	487	90,0	507	93,7	104,1
Cienfuegos	5	347	347	100,0	340	98,0	98,0
Villa Clara	15 de 16	853	748	87,7	744	87,2	99,5
Sancti Spíritus	8	503	443	88,1	406	80,7	91,6
Ciego de Ávila	8	515	450	87,4	407	79,0	90,4
Camagüey	15	1083	988	91,2	930	85,9	94,1
Las Tunas	9	526	476	90,5	460	87,5	96,6
Holguín	8	579	574	99,1	506	87,4	88,2
Granma	8	420	394	93,8	333	79,3	84,5
Stgo de Cuba	13	755	725	96,0	726	96,2	100,1
Guantánamo	5	345	345	100,0	317	91,9	91,9
Isla de la Juventud	2	80	77	96,3	78	97,5	101,3
TOTAL	149 de 153	9715	8938	92,0	8092	83,7	91,0

❖ Centros Médicos Psicopedagógicos:

En el país se contaba con 29 Centros Médicos Psicopedagógicos (CMPP), distribuidos en las provincias según se muestra en la Tabla 2. En ellos residían 2330 personas, dentro de ellos 133 eran adultos mayores. Se incluyeron la totalidad de estos, o sea 133 ancianos que representan el 100% de los adultos mayores institucionalizados en CMPP. Se tuvo constancia de que recibieron el segundo ciclo solamente de 69 de estos ancianos, lo que representa el 51,9% de los incluidos.

Tabla 2. Ancianos en CMPP incluidos según provincias

Provincias	CMPP	Internos en plantilla	Incluidos	% con relación a Internos	Recibieron 2do ciclo	% con relación a Internos	% con relación a Incluidos
Pinar del Rio	0	-	-	-	-	-	-
Artemisa	0	-	-	-	-	-	-
La Habana	12	93	93	100	42	45,2	45,2
Mayabeque	2	10	10	100	3	30,0	30,0
Matanzas	2	3	3	100	0	0	0
Cienfuegos	1	0	-	-	-	-	-

Villa Clara	1	0	-	-	-	-	-
Sancti Spíritus	2	2	2	100	0	0	0
Ciego de Ávila	1	1	1	100	0	0	0
Camagüey	1	2	2	100	3	150	150
Las Tunas	2	9	9	100	9	100	100
Holguín	1	2	2	100	1	50	50
Granma	1	0	-	-	-	-	-
Santiago de Cuba	2	7	7	100	7	100	100
Guantánamo	1	4	4	100	4	100	100
Isla de la Juventud	0	-	-	-	-	-	-
TOTAL	29	133	133	100	69	51.9	51.9

❖ Hospitales psiquiátricos:

Cuba cuenta con 19 hospitales psiquiátricos distribuidos en todas las provincias con excepción de Artemisa. En su conjunto, al inicio del estudio, se encontraban internos 1452 adultos mayores, siendo incluidos e iniciando el tratamiento 1256 lo que representa el 86.5%. De ellos, 720, el 57.3% en la Habana), Se tuvo constancia, que comenzaron el segundo ciclo solamente 651 adultos mayores, el 51,8% de los que recibieron el primero.

❖ Centros de protección social:

Se incluyó un total de 198 adultos mayores pertenecientes a los seis Centros de Protección Social del país. De ellos tenemos constancia que 77 (solo el 38.9% de estos), recibieron el segundo ciclo.

CARACTERÍSTICAS BASALES

A continuación, se muestran los resultados de las variables edad, sexo, APP y fragilidad para la totalidad de los individuos incluidos en el escenario 2 y en el caso del escenario 3 para los ancianos de los Hogares, agrupados por provincias.

Escenario 2

La media de edad de los pacientes evaluados fue 77 ± 4.3 años, con resultados semejantes cuando se realiza el análisis por sitios (Tabla 4). Al analizar la totalidad de los incluidos, predominaron los adultos mayores del sexo masculino (Tabla 5). La HTA fue el más frecuente de los APP referidos, con muy pocos individuos considerados co-mórbidos, o sea con tres o más patologías (Tabla 6). La mayor parte de los incluidos eran ancianos no frágiles o robustos (Tabla 7).

Tabla 4. Edad escenario 2

Edad	BioCen	OC-MINSAP	OC-PR	Total
N	74	110	42	226
Media	64.2	65.6	65.0	65.0
DE	3.9	4.2	5.1	4.3
Min	60	60	60	60

Max	74	77	77	77
-----	----	----	----	----

Tabla 5. Distribución según sexo escenario 2

Sexo	BioCen		OC-MINSAP		OC-PR		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	63	85.1	63	57.3	21	50.0	147	65.0
Femenino	11	14.9	47	42.7	21	50.0	79	35.0
Total	74	100.0	110	100.0	42	100.0	226	100.0

Tabla 6. Antecedentes Patológicos Personales escenario 2

APP	BioCen		OC-MINSAP		OC-PR		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
HTA	34	45.9	16	14.5	33	78.6	83	36.7
CI	5	6.8	0	0.0	4	9.5	9	4.0
DM	8	10.8	1	0.9	5	11.9	14	6.2
EPOC	0	0.0	0	0.0	2	4.8	2	0.9
Otras	28	37.8	5	4.5	21	50.0	54	23.9
CM	5	6.8	0	0.0	4	9.5	9	4.0

Tabla 7. Distribución según categorías de fragilidad escenario 2

A) Fragilidad inicial	BioCen		MINSAP		PR		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Frágil	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.4
Pre-frágil	44	59.4	0	0.0	0	0.0	44	19.5
No frágil – Robusto	29	39.2	110	100.0	42	100.0	181	80.1
Total	74	100.0	110	100.0	42	100.0	226	100.0

Escenario 3

❖ Hogares de Ancianos

El grupo de edad predominante fue el grupo de 70 a 79 años, con una representación no despreciable de centenarios (Tabla 8 y Gráfico 1). Predominaron los adultos mayores del sexo masculino excepto en la Habana donde los porcentajes son semejantes (Tabla 9). La HTA fue igualmente el más frecuente de los APP registrados, con poco más de la tercera parte de los individuos con 3 o más patologías o sea comórbidos (Tabla 10). Al analizar las categorías de fragilidad, todos los individuos en este escenario fueron clasificados como frágiles (datos no tabulados).

Tabla 8. Distribución según grupo de edad en Hogares de Ancianos por provincias

Provincias	N	60 a 69 años	%	70 a 79 años	%	80 a 99 años	%	100 ó más años	%
Pinar del Rio	254	86	33.9	114	44.9	53	20.9	1	0.4
Artemisa	176	41	23.3	75	42.6	59	33.5	1	0.6
La Habana	2139	431	20.1	859	40.2	837	39.1	12	0.6

Mayabeque	315	53	16.8	112	35.6	146	46.3	4	1.3
Matanzas	487	134	27.5	174	35.7	176	36.1	3	0.6
Cienfuegos	347	81	23.3	116	33.4	148	42.7	2	0.6
Villa Clara	748	253	33.8	287	38.4	202	27.0	6	0.8
Sancti Spíritus	443	132	29.8	139	31.4	168	37.9	4	0.9
Ciego de Ávila	450	126	28.0	147	32.7	174	38.7	3	0.7
Camagüey	988	364	36.8	431	43.6	190	19.2	3	0.3
Las Tunas	476	177	37.2	196	41.2	101	21.2	2	0.4
Holguín	574	126	22.0	247	43.0	197	34.3	4	0.7
Granma	394	106	26.9	209	53.0	77	19.5	2	0.5
Santiago de Cuba	725	175	24.1	291	40.1	252	34.8	7	1.0
Guantánamo	345	119	34.5	147	42.6	77	22.3	2	0.6
Isla de la Juventud	77	17	22.1	42	54.5	17	22.1	1	1.3
Total	8938	2421	27.1	3586	40.1	2874	32.2	57	0.6

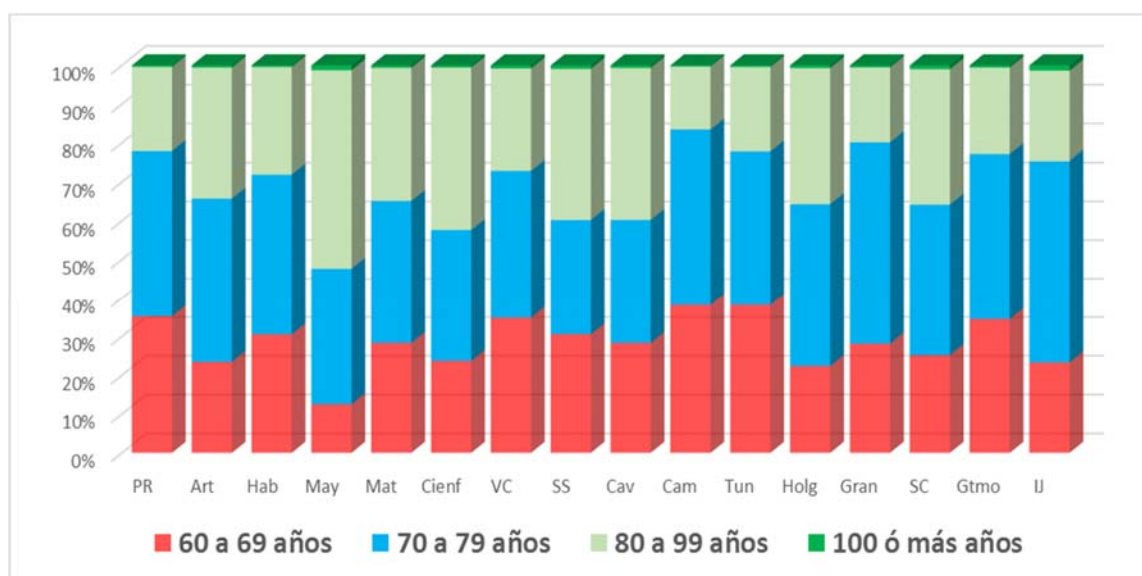


Gráfico 1. Distribución según grupo de edad en Hogares de Ancianos por provincias

Tabla 9. Distribución según sexo en Hogares de Ancianos por provincias

Provincias	M	%	F	%	Total	%
Pinar del Rio	164	64.6	90	35.4	254	100.0
Artemisa	117	66.5	59	33.5	176	100.0
La Habana	991	46.3	1148	53.7	2139	100.0
Mayabeque	215	68.3	100	31.7	315	100.0

Matanzas	338	69.4	149	30.6	487	100.0
Cienfuegos	244	70.3	103	29.7	347	100.0
Villa Clara	521	69.7	227	30.3	748	100.0
Sancti Spíritus	348	78.6	95	21.4	443	100.0
Ciego de Ávila	350	77.8	100	22.2	450	100.0
Camagüey	750	75.9	238	24.1	988	100.0
Las Tunas	368	77.3	108	22.7	476	100.0
Holguín	499	86.9	75	13.1	574	100.0
Granma	299	75.9	95	24.1	394	100.0
Santiago de Cuba	523	72.1	202	27.9	725	100.0
Guantánamo	283	82.0	62	18.0	345	100.0
Isla de la Juventud	14	18.2	63	81.8	77	100.0
Total	2865	32.1	6073	67.9	8938	100.0

Tabla 10. Antecedentes Patológicos Personales en Hogares de Ancianos por provincias

Provincias	N	HTA	%	CI	%	DM	%	EPOC	%	Otras	%	CM	%
Pinar del Rio	254	159	62.6	60	23.6	34	13.4	20	7.9	227	89.4	147	57.9
Artemisa	176	85	48.3	25	14.2	25	14.2	10	5.7	137	77.8	75	42.6
La Habana	2139	1531	71.6	420	19.6	471	22.0	403	18.8	540	25.2	1004	46.9
Mayabeque	315	150	47.6	33	10.5	43	13.7	29	9.2	117	37.1	18	5.7
Matanzas	487	179	36.8	72	14.8	39	8.0	66	13.6	110	22.6	136	27.9
Cienfuegos	347	181	52.2	93	26.8	83	23.9	85	24.5	93	26.8	117	33.7
Villa Clara	748	626	83.7	179	23.9	90	12.0	127	17.0	223	29.8	243	32.5
Sancti Spíritus	443	234	52.8	79	17.8	48	10.8	59	13.3	15	3.4	92	20.8
Ciego de Ávila	450	129	28.7	65	14.4	85	18.9	56	12.4	0	0.0	307	68.2
Camagüey	988	444	44.9	108	10.9	102	10.3	76	7.7	172	17.4	393	39.8
Las Tunas	476	249	52.3	95	20.0	50	10.5	50	10.5	168	35.3	198	41.6
Holguín	574	93	16.2	26	4.5	19	3.3	49	8.5	19	3.3	231	40.2
Granma	394	230	58.4	76	19.3	45	11.4	38	9.6	44	11.2	69	17.5
Santiago de Cuba	725	423	58.3	111	15.3	86	11.9	60	8.3	419	57.8	42	5.8
Guantánamo	345	231	67.0	51	14.8	35	10.1	22	6.4	112	32.5	200	58.0
Isla de la Juventud	77	47	61.0	8	10.4	13	16.9	22	28.6	5	6.5	33	42.9
Total	8938	4991	55.8	1501	16.8	1268	14.2	1172	13.1	2401	26.9	3305	37.0

La población para análisis de seguridad quedó constituida por todos los pacientes que recibieron al menos una vez una dosis del tratamiento, lo que se resume en la Tabla 11. A continuación de esta, las precisiones en cada escenario.

Tabla 11. Población para análisis de seguridad por escenarios

Escenario		No de individuos expuestos
Escenario 1		416
Escenario 2	BioCen	74
	OC- MINSAP	110
	OC-PR	42
	Subtotal	226
Escenario 3	HA	8 938
	CMPP	133
	HP	1 256
	CPS	198
	Subtotal	10 525
Total		11 167

Escenario 1

Ya fueron referidas a las irregularidades de la intervención en este escenario. Los partes al MINSAP no tuvieron la regularidad adecuada, por lo que no se pudo hacer un análisis coherente del cumplimiento del tratamiento. Además, no se pudo tener constancia del cumplimiento del tratamiento luego de dado de alta el anciano. Finalmente, esta indicación fue retirada del protocolo de actuación. Por tales motivos solo se exponen la compilación de los reportes obtenidos hasta el 4 de agosto de 2020, en relación a las dosis aplicadas (Tabla 12). Por la discontinuidad de los reportes obtenidos del MINSAP, se debe considerar la posibilidad de un sub registro, o sea debieron ser más las dosis aplicadas. No obstante, se toman los datos disponibles solamente para el análisis de seguridad.

Tabla 12. Dosis aplicadas en Escenario 1 según provincias

PROVINCIAS	1era dosis	2da dosis	3ra dosis	4ta dosis	Total
Pinar del Río	31	18	1	2	52
Artemisa	86	84	21	23	214
La Habana	17	17	3	5	42
Mayabeque	20	20	0	0	40
Matanzas	7	0	0	0	7
Cienfuegos	29	32	10	19	90
Villa Clara	122	105	89	0	316
Sancti Spíritus	27	12	7	1	47
Ciego de Ávila	27	3	0	0	30
Camagüey	6	6	0	0	12
Las Tunas	4	0	0	0	4
Holguín	17	4	1	1	23

Granma	2	0	2	0	4
Santiago de Cuba	5	0	0	0	5
Guantánamo	16	16	16	0	48
Total	416	317	150	51	934

Escenario 2

Este escenario incluyó trabajadores de BioCen, de las oficinas centrales del MINSAP y de la Plaza de la Revolución, distribuidos en los dos grupos de tratamiento según la Tabla 13. En todos los casos hubo un 100% de cumplimiento del tratamiento, según el esquema asignado. Por tanto, en este escenario se aplicaron 2 286 administraciones [(155x12) + (71x 6)].

Tabla 13. Distribución según grupo de tratamiento en Escenario 2

Grupo de tto	BioCen		OC-MINSAP		OC-PR		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo I	45	60.8	110	100.0	0	0.0	155	68.6
Grupo II	29	39.2	0	0.0	42	100.0	71	31.4
Total	74	100.0	110	100.0	42	100.0	226	100.0

Escenario 3

❖ Hogares de Ancianos:

De los 8 938 ancianos incluidos, 8 686, que representa el 97,2%, completaron el esquema de tratamiento de 12 administraciones. En total se administraron 105 533 dosis, que representa el 98,4% de lo previsto.

Un total de 252 ancianos no completaron el tratamiento, con una media de abandonos por semana de 42 pacientes. Una gran parte de ellos por ser retornados por sus familiares a sus residencias, estando contemplado en el paquete de medidas establecido para los Hogares de Ancianos, la indicación de que una vez que el anciano salía de la institución no podía regresar a esta.

Dentro de las interrupciones del tratamiento, aun cuando el anciano permaneció en el hogar, ocurrieron 21 abandonos voluntarios, distribuidos según la Tabla 14. Estos 21 ancianos debieron en total recibir 252 administraciones y en conjunto recibieron solamente 56, lo que representa un 22,2% de lo planificado.

Por EA relacionados interrumpieron el tratamiento un total de 27 ancianos, (20 durante el primer ciclo y 7 durante el segundo). Ninguno de estos EA fue EA grave. Por fallecer interrumpieron el tratamiento 133 ancianos (73 en el primer ciclo y 60 en el segundo)

Las otras interrupciones estuvieron en menor medida debidas a enfermedad intercurrente o cambios en las condiciones del paciente que a juicio del médico de asistencia impedían continuar las administraciones.

En el segundo ciclo se administraron en estos pacientes un total de 95 826 dosis.

Tabla 14. Interrupciones de tratamiento por abandono voluntario del anciano según provincias

Provincia	Abandonos voluntarios	No dosis recibida
Pinar del Rio	1	1 paciente:1 dosis
Villa Clara	5	3 pacientes:1 dosis 2 pacientes:5 dosis
Camagüey	5	4 pacientes:3 dosis 1 paciente:8 dosis
Las Tunas	10	1 paciente:3 dosis

		2 pacientes:6 dosis 1 paciente:7 dosis
Total	21	56

❖ **Centros Médicos Psicopedagógicos:**

De los 133 adultos mayores incluidos en CMPP, 130 residentes completaron el esquema de tratamiento para un 97.7%. En total se administraron 1 565 dosis, que representa el 98.1% de lo previsto. Las causas de interrupción fueron en los tres casos por retorno a su hogar (dos de la Habana que recibieron dos dosis y uno de las Tunas que recibió solo una dosis). En el segundo ciclo se administraron en estos individuos un total de 802 dosis.

❖ **Hospitales Psiquiátricos**

De los 1256 individuos incluidos de estas instituciones, 1134 completaron el esquema de tratamiento para un 90.3%. En total se administraron 14 028 dosis, que representa el 93.1% de lo previsto. Las causas de interrupción conocidas fueron dos pacientes por EA no grave y un fallecido por cáncer en estadio terminal. No nos constan las causas de las demás interrupciones. En el segundo ciclo se administraron en estos pacientes un total de 7 596 dosis.

❖ **Centros de Protección Social**

De los 198 individuos incluidos de estas instituciones, 192 completaron el esquema de tratamiento para un 97.0%. Las interrupciones se debieron a negaciones de los pacientes a continuar. En total se administraron 2 337 dosis, que representa el 98.4% de lo previsto. En el segundo ciclo se administraron en estos centros solamente un total de 869 dosis.

RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

La variable principal de este estudio fue la variable seguridad. Al respecto se analizaron todos los reportes obtenidos por todas las posibles vías. En cuanto al resto de variables, solo se presentan los resultados según la disponibilidad de datos obtenidos considerados confiables.

EVENTOS ADVERSOS

Se analizan a continuación los EA clasificados con causalidad Muy probable / seguro; Probable y Posible registrados durante el estudio, o sea aquellos EA relacionados que se pueden considerar como RAM por BIOMODULINA T®. Estos incluyen EA esperados y no esperados. La Tabla 15 resume la distribución de estos EA registrados por escenarios, con las especificaciones por cada componente.

En el escenario 1, del total de 934 dosis aplicadas o administraciones de las que se tiene conocimiento, dos pacientes reportaron eventos adversos locales en sitio de administración. Uno de ellos por haber sido inyectado el producto en la región deltoidea (región que no permite más de 1ml y cada bulbo de BIOMODULINA T® trae 3 ml).

En el escenario 2, se aplicaron 2 286 administraciones y cinco individuos presentaron seis EA.

En el escenario 3 con un total de 228 556 administraciones se registraron 39 adultos mayores que presentaron 59 EA. De estos fueron 42 EA registrados en 30 individuos de Hogares de Ancianos (Tabla 16).

Tabla 15. Eventos adversos registrados en el estudio por escenarios

Escenario		Número de administraciones	Número de ancianos con EA	Número de EA	
Escenario 1		934	2	2	
Escenario 2	BioCen	714	3	4	
	OC- MINSAP	1 320	0	0	
	OC-PR	252	2	2	
	Subtotal	2 286	5	6	
Escenario 3	HA	1er ciclo	105 533	23	30
		2do ciclo	95 826	7	12
	CMPP	1er ciclo	1 565	0	0
		2do ciclo	802	0	0
	HP	1er ciclo	14 028	7	7
		2do ciclo	7 596	2	2
	CPS	1er ciclo	2 337	0	0
		2do ciclo	869	0	0
	Subtotal		228 556	39	51
	Total		231 776	46	59

Tabla 16. Eventos adversos registrados en Hogares de Ancianos

Provincia	Número de pacientes con EA	Número de EA
Pinar del Río	0	0
Artemisa	0	0
La Habana	13	19
Mayabeque	1	2
Matanzas	0	0
Cienfuegos	0	0
Villa Clara	1	2
Sancti Spiritus	2	3
Ciego de Ávila	0	0
Camagüey	4	6
Las Tunas	0	0
Holguín	4	4
Granma	3	4
Santiago de Cuba	2	2
Guantánamo	0	0
Isla de la Juventud	0	0
Total	30	42

En la Tabla 17 se resumen los tipos de EA relacionados registrados por Órgano/Sistema y en la Tabla 18 se describen los mimos según su clasificación de acuerdo a localización, tiempo de aparición, duración, conocimiento previo, intensidad, consecuencia, causalidad, desenlace del EA; y actitud respecto al tratamiento del estudio.

Tabla 17. EA según Órgano/ Sistema

Órgano/Sistema	Tipo de EA
Cutáneo	
- Reacción local en el sitio de la inyección (dolor y/o eritema)	4
- Reacción sistémica alérgica/Rash/Erupción	11
Gastrointestinal	
-Náuseas y Vómitos	2
SNC	
- Cefalea	7
- Síncope	2
Otros	
- Fiebre	25
- Astenia	1
- Rubor facial	6
- Mareos	1
Total	59

Tabla 18. Clasificación de los EA registrados

EVENTOS ADVERSOS	N (%)
Localización:	
• <i>EA local</i>	4/59 (6.8%)
• <i>EA sistémico</i>	55/59 (93.2%)
Tiempo de aparición:	
• <i>EA inmediato</i>	59 (100.0%)
Duración	
<i>Menor de un día</i>	55/59 (93.2%)
<i>Mayor de un día</i>	4/59 (6.8%)
Conocimiento previo	
• <i>EA esperado</i>	48/59 (81.4%)
• <i>EA inesperado</i>	11/59 (18.6%)
Intensidad	
<i>Leve</i>	47/59 (79.7%)
<i>Moderada</i>	12/59 (20.3%)
Consecuencias	
<i>No grave</i>	59 (100.0%)
Causalidad	
<i>Muy probable/seguro</i>	7/59 (11.9%)
<i>Probable</i>	43/59 (72.9%)
<i>Posible</i>	9/59 (15.2%)
Desenlace	
<i>Recuperado</i>	59 (100.0%)
Actitud frente al tratamiento	
<i>Continuación</i>	32/59 (54.2%)
<i>Interrupción</i>	27/59 (45.8%)

De esta manera se han descrito anteriormente en este documento, los EA relacionados registrados en el estudio. Todos ellos clasificados como inmediatos y con desenlace recuperado. La mayoría de ellos sistémicos y de duración menor de un día (en ambos casos 93.2%). Igualmente, la mayoría clasificados como esperados (81.4%), de intensidad leve (79.7%) y el 72.9% de causalidad probable. No se registraron EA graves relacionados con BIOMODULINA T®.

Los once EA relacionados inesperados fueron de los siguientes tipos: náuseas y vómitos, mareos, síncope y rubor facial. En relación a los dos pacientes que tuvieron náuseas y vómitos y el que tuvo mareos, en los tres casos se clasificaron de causalidad posible, por su relación temporal razonable con el medicamento, pero también podían ser explicados por enfermedad concomitante. Los dos síncope ocurrieron en el mismo anciano con la tercera y cuarta dosis, siendo en la primera ocasión clasificado el evento como posible porque podía ser explicado por condiciones inherentes al anciano y ya en la segunda ocasión, al ocurrir nuevamente clasificado de muy probable/seguro. En ambas ocasiones el paciente se recuperó inmediatamente sin ser necesario tratamiento médico para el evento, pero se negó a continuar con el tratamiento con BIOMODULINA T®.

Los seis reportes de rubor facial, se clasificaron como inesperados al no estar descritos en el prospecto del producto, pero ya habían sido reportados anteriormente con el uso de BIOMODULINA T®, en un estudio

publicado. Cinco de los casos se clasificaron de probables y uno de muy posible/seguro al repetir en el mismo individuo.

Incidencia de COVID-19

Escenario 2

Hasta 6 meses de iniciado el tratamiento con BIOMODULINA T®, ninguno de los 226 adultos mayores incluidos en este escenario fue diagnosticado con COVID-19.

Escenario 3

La evaluación de efectividad para COVID-19 abarcó las variables de incidencia, mortalidad y letalidad, cada uno evaluado en el primer y segundo ciclos de tratamiento en un período que abarcó 6 meses desde el inicio de cada ciclo.

-Primer ciclo de tratamiento

❖ Hogares de Ancianos

La duración del período de evaluación fue de abril a septiembre. Hasta inicios del mes de septiembre de 2020, ningún adulto mayor institucionalizado en Hogares de Ancianos, que había recibido tratamiento profiláctico con BIOMODULINA T®, había sido diagnosticado con COVID -19. Posteriormente se tuvo el diagnóstico de una sola anciana en un hogar de Ciego de Ávila, detectada en pesquisa a toda la institución con PCR, siendo el único caso entre ancianos y trabajadores, manteniéndose asintomática y con una evolución muy favorable. En octubre se detecta de manera semejante otro caso aislado en un hogar de la provincia de Holguín. Este caso aun cuando fue reportado en el mes de octubre fue tenido en cuenta para la evaluación.

❖ Centros Médicos Psicopedagógicos:

En el Centro Médico Psicopedagógico “La Castellana”, de la provincia La Habana, ocurrió un evento de transmisión local a finales de agosto, con 18 residentes enfermos, cinco de ellos ancianos, que habían sido tratados con BIOMODULINA T®. Estos tuvieron una evolución mucho más favorable que los enfermos menores de 60 años no tratados. Sólo uno de los cinco presentó síntomas, ninguno presentó complicaciones, estuvo grave o falleció.

-Segundo ciclo de tratamiento

❖ Hogares de Ancianos

Por los resultados del primer ciclo y con el comienzo del aumento de los casos se decidió por las autoridades del MINSAP, aplicar un segundo ciclo de tratamiento con al menos 6 meses de concluido el anterior, en las instituciones de cuidados a largo plazo. Ya se explicó que lo anterior no fue realizado al unísono en todo el país. Aunque comenzó en algunos sitios a aplicarse en noviembre 2020, la mayoría de los sitios tuvieron este segundo ciclo en el mes de enero de 2021. Se tuvo en cuenta para la evaluación 6 meses a partir del inicio del tratamiento comprendiendo las fechas entre noviembre de 2020 y 30 de junio de 2021.

Los casos positivos a COVID-19 en Hogares de Ancianos, así como los fallecidos por esta enfermedad hasta concluido el mes de junio de 2021 se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Casos de COVID-19 en Hogares de Ancianos con el segundo ciclo (noviembre 2020 – junio 2021)

Provincia	Número de pacientes con COVID-19	Fallecidos por COVID-19	Fallecidos con ciclo completo
Pinar del Río	11	0	0
Artemisa	4	0	0
La Habana	92	6	0
Mayabeque	14	4	3
Matanzas	3	1	0
Cienfuegos	45	1	1
Villa Clara	17	0	0
Sancti Spíritus	5	0	0
Ciego de Ávila	27	0	0
Camagüey	2	1	1
Las Tunas	9	0	0
Holguín	13	1	1
Granma	0	0	0
Santiago de Cuba	0	0	0
Guantánamo	52	2	2
Isla de la Juventud	0	0	0
Total	294	16	8

Al realizar el análisis por intención de tratar en los Hogares de Ancianos, durante el primer ciclo, en el conjunto de 8 938 adultos mayores, con una incidencia de COVID-19 de 2 casos, se obtiene un porcentaje de incidencia de 0.02 % y una tasa de 0.22 por 1 000 habitantes. Durante el segundo ciclo, en el conjunto de 8092 adultos mayores, con una incidencia de COVID-19 de 294 casos, se obtiene un porcentaje de incidencia de 3.6 % y una tasa de 36.33 por 1000 habitantes.

En el gráfico 10 se comparan las tasas de incidencia de la COVID-19 en los Hogares de Ancianos ambos períodos evaluados, en comparación con la población general. Desafortunadamente, a pesar de todas las medidas implementadas se apreció durante el segundo ciclo (que coincidió con el desencadenamiento más intenso de la pandemia en Cuba) una incidencia casi dos veces superior a la media poblacional en el país.

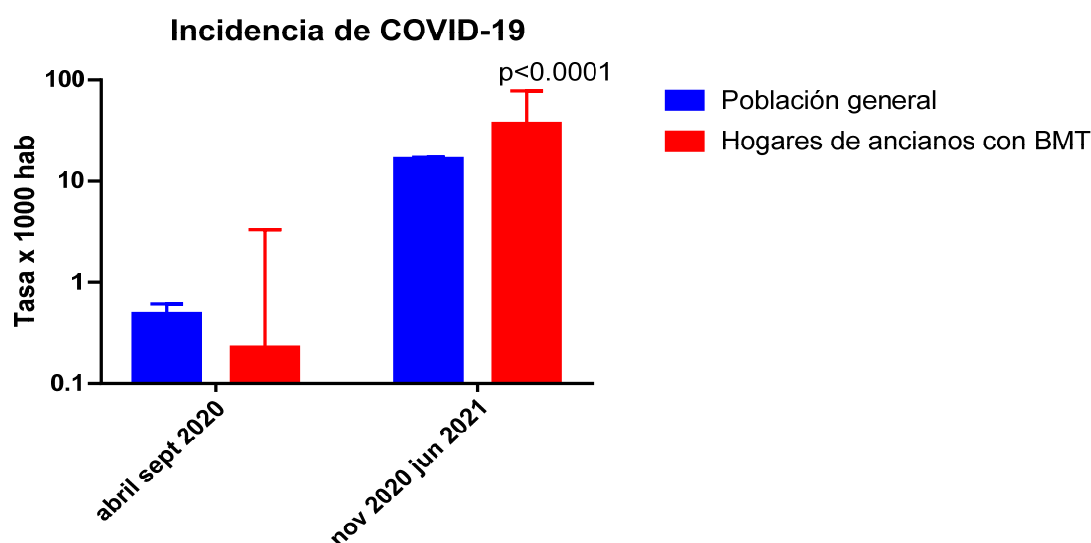


Gráfico 10 Incidencia de la COVID-19 en los Hogares de Ancianos ambos períodos evaluados, en comparación con la población general

Mortalidad y Letalidad por COVID-19

Durante el periodo de observación del segundo ciclo de los 294 ancianos en los que se confirmó el diagnóstico de COVID-19, fallecieron 16. De los fallecidos solo la mitad había completado el ciclo de tratamiento con BIOMODULINA T® (Tabla 20).

Se realiza la comparación con respecto a la población general con una tasa ajustada por edad para mayores de 60 años, de acuerdo a la distribución de edades de la población en los Hogares de Ancianos la cual dista mucho de la de la población general. Se empleó la matriz de ajuste que se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Matriz de ajuste empleada

Rango de edades	Sujetos en los HA	Factor de ponderación para el ajuste (P_{edad})
60-69	2 421	0.2709
70-79	3 586	0.4012
80 y más	2 931	0.3279
Total	8 938	1

La tasa de mortalidad observada supera el valor promedio de la población general en Cuba con 60 años o más, ajustado de acuerdo a la distribución etaria de los Hogares de Ancianos, en el período evaluado (Gráfico 11).

Mortalidad por COVID-19 en adultos mayores

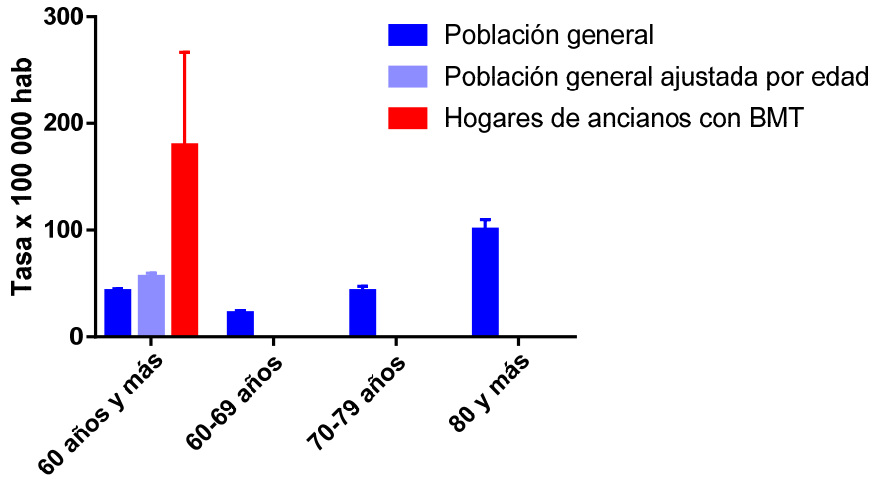


Gráfico 11 Tasa de mortalidad por COVID-19 en Hogares de Ancianos sometidos a intervención con BIOMODULINA T® durante el segundo ciclo de administración correspondiente al período noviembre 2020 a junio 2021 y comparación con valores poblacionales en igual período.

No obstante, el análisis de la letalidad, o sea la relación de fallecidos entre los enfermos correspondientes al segundo ciclo, o sea, al pico pandémico, si demostró un efecto muy significativo de la BIOMODULINA T®. El análisis incluyendo también los sujetos que no finalizaron el segundo ciclo de tratamiento también arrojó una reducción significativa, aunque inferior a la lograda con el tratamiento completo (Gráfico 12).

Letalidad de la COVID-19 en adultos mayores

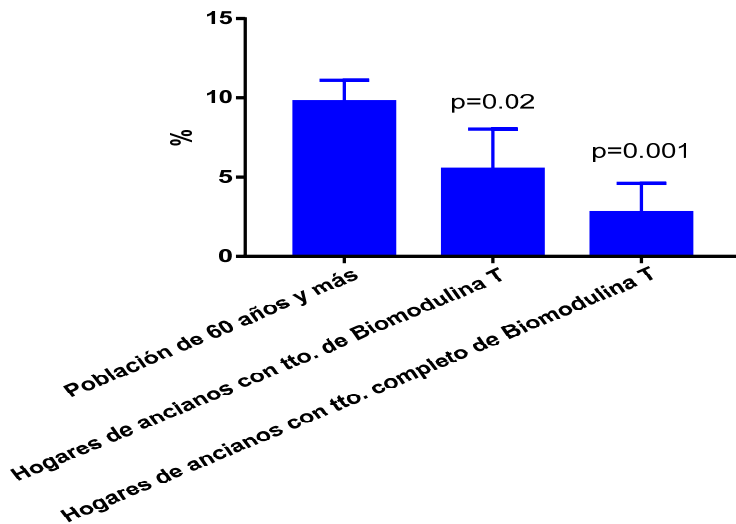


Gráfico 12. Letalidad de la COVID-19 en Hogares de Ancianos con tratamiento de BIOMODULINA T® (completo o incompleto) en comparación con la letalidad en la población cubana de 60 años y más durante el período correspondiente al segundo ciclo (nov 2020- junio 2021).

De tal manera, el Riesgo Relativo de letalidad por COVID-19 en los Hogares de Ancianos (Tabla 22), con respecto a población general de la misma edad, después de administrado el segundo ciclo constituyó solamente 0.2882 (IC 0.1419 a 0.5852).

El NNT obtenido (14.475), nos indica que se necesita tratar con BIOMODULINA T® a 15 ancianos para evitar que un anciano enfermo de COVID-19 fallezca, respecto a los ancianos no tratados.

Tabla 22. Riesgo Relativo de letalidad por COVID-19 en los Hogares de Ancianos

	Sujetos con tratamiento completo	Total
Riesgo Relativo	0.2882	0.5607
IC 95%	0.1419 a 0.5852	0.3361 a 0.9355
z	3.442	2.215
Significación	P = 0.0006	P = 0.0268
Número Necesario a Tratar	14.475	23.454
IC 95%	9.537 a 30.016	12.622 a 165.417

Infecciones Respiratorias Agudas (IRA)

- Incidencia de IRA

La incidencia de IRA se analizó a partir de datos recogidos en las historias clínicas de un subconjunto de 21 Hogares, todos ubicados en La Habana, en los cuales residían un total de 1 327 ancianos siendo estos semejantes a los de la totalidad de ancianos de Hogares del país y con alta presencia igual de patologías crónicas y de individuos comórbidos. La Tabla 26 muestra la incidencia de IRA correspondientes al periodo de seguimiento del primer ciclo de tratamiento (abril – septiembre 2020), así como la estadística histórica durante el mismo periodo del año precedente (abril – septiembre 2019), para evitar sesgos de los datos atendiendo a los posibles cambios de incidencia por factores estacionales.

Los resultados muestran una reducción muy significativa ($p < 0.0001$) en el índice de IRA por sujetos, tanto de forma global como en cuenta al comportamiento por Hogares en comparación con el período precedente a la intervención con BIOMODULINA T® (Tabla 27 y Gráfico 13)

Tabla 26. Incidencia de IRA en los periodos abril – septiembre 2019 y abril – septiembre 2020, por Hogares de La Habana.

Hogares de Ancianos	Casos de IRA abril-sep 2019	Casos de IRA abril-sep 2020
28 de Enero	92	0
General Peraza	42	0
San Francisco de Paula	50	26
13 de marzo	114	18
San José	48	8
Celia Sánchez	37	2

Lazo de la Vega	11	7
Para empezar a vivir	36	7
Siervas de San José	15	10
Chun Wha	58	6
Bernarda Toro	78	10
Boyeros	48	27
San Juan de Dios	22	0
Belén	100	4
Siervas de María	3	0
William Booth	10	7
Hermanas Giralt	21	0
Metodista	14	0
San Rafael	239	105
Bautista del Cotorro	13	3
Masónico	13	0
Total	1 064	240

Tabla 27. Índice IRA/sujeto

	Período base (abril-sept 2019)	Primer ciclo con BMT (abril-sept 2020)
N	1 327	1 327
Casos IRA	1 064	240
Índice IRA	0.8018	0.1809
	p<0.0001	z-test

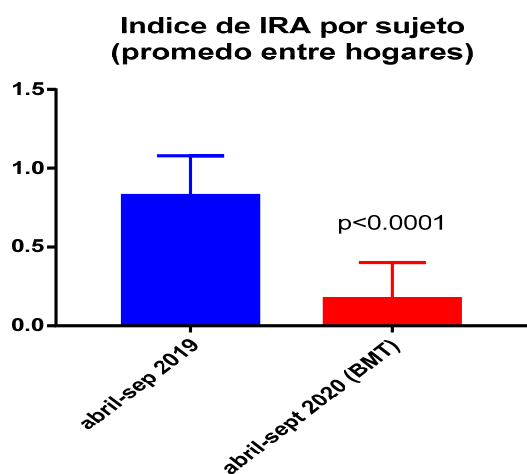


Gráfico 13. Índice de IRA por sujetos. Valores promedio entre los 21 Hogares de Ancianos. Las barras muestran el Intervalo del 95% de confianza

-Mortalidad por IRA

Para el análisis de la mortalidad por IRA se tuvieron en cuenta los datos históricos de tres años anteriores de la población general reportados por el Anuario Estadístico de Salud de la mortalidad por Influenza y neumonía para los rangos de edad 60-69; 70-79 y 80 y más años, así como las tasas de mortalidad por IRA en población general en el año precedente a la intervención con BIOMODULINA T® (abril 2019 a marzo 2020) y concurrente con la misma (abril 2020 a marzo 2021), suministrados por el Dpto. de Estadísticas del MINSAP. No se cuenta con estadística confiable de mortalidad por IRA propiamente en los Hogares de Ancianos, de ese modo la comparación se realizó con respecto a población general con una tasa ajustada por edad para mayores de 60 años, de acuerdo a la distribución de edades de la población en los Hogares de Ancianos empleando la misma matriz de ajuste que se muestra en la Tabla 21.

El Gráfico 14 ilustra la reducción observada entre la tasa de mortalidad por IRA en los Hogares de Ancianos durante ambos ciclos de BIOMODULINA T® con respecto tanto a los valores históricos de IRA o de influenza y neumonía (IN), como con respecto al valor concurrente en población general de 60 años y más, de acuerdo a la tasa ajustada. La diferencia resulta significativa ($p < 0.01$) solo en el segundo ciclo. De tal forma, el Riesgo Relativo de morir por IRA en los Hogares de Ancianos (Tabla 28), con respecto a población general de la misma edad, después de administrado el segundo ciclo constituyó solamente 0.598 (IC 0.3200 a 0.8059).

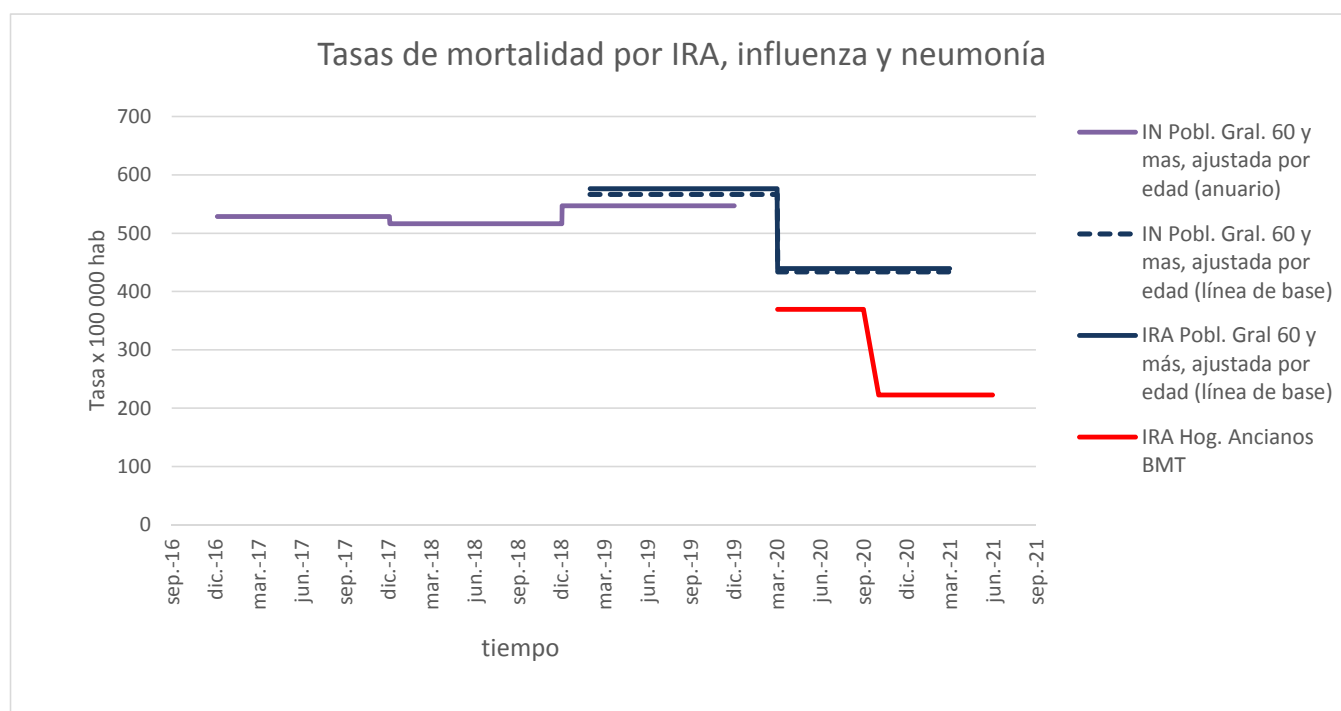


Gráfico 14. Comportamiento en el tiempo de la tasa de mortalidad por IRA en los Hogares de Ancianos durante el primero y segundo ciclos, en comparación con valores históricos de población general (ajustado según edad), así como al valor concurrente durante ese período

Tabla 28. Riesgo Relativo de morir por IRA en los Hogares de Ancianos

Riesgo Relativo	0.5078
IC 95%	0.3200 a 0.8059
z	2.876
Nivel de significación	P = 0.0040

CONCLUSIONES GENERALES

❖ Como una medida preventiva para el enfrentamiento a la COVID-19 en adultos mayores en Cuba, la BIOMODULINA T® tuvo una extensión de uso sin precedentes, sin reportarse reacciones graves relacionadas, ni ningún nuevo problema de seguridad, siendo las reacciones adversas ocurridas clasificadas como ocasionales o infrecuentes, en su mayoría leves y más usualmente de tipo fiebre.

❖ La BIOMODULINA T® contribuyó a que durante el primer pico pandémico, Cuba mostrara resultados de morbimortalidad por COVID-19 en adultos mayores de instituciones sociales muy diferentes a lo ocurrido en el mundo. Con el desencadenamiento más intenso de la pandemia en el país, durante el cual se instauró un segundo ciclo de tratamiento con este medicamento, las tasas de incidencia y mortalidad en Hogares de Ancianos fueron mayores a la media poblacional, pero con una reducción de más de tres veces de la tasa de letalidad por COVID-19 en comparación con la de la población cubana de 60 años y más en el mismo período.

❖ Aunque no fue posible evaluar la respuesta clínica al tratamiento en relación a todas las infecciones ni en todos los pacientes del estudio, en la muestra de más de mil residentes de Hogares de Ancianos de La Habana se evidenció una gran reducción de las infecciones respiratorias agudas en comparación con el período precedente a la intervención con BIOMODULINA T®

❖ De manera contraria al comportamiento habitual descrito, se evidenció el menor riesgo de mortalidad por infecciones respiratorias de los adultos mayores de Hogares de Ancianos con respecto a la población general de la misma edad, después de administrado el segundo ciclo de tratamiento de BIOMODULINA T®.

❖ BIOMODULINA T® es un medicamento muy seguro para su uso en adultos mayores para la prevención de infecciones respiratorias entre ellas la COVID-19, con un balance beneficio-riesgo muy favorable.