

Seguridad de la Biomodulina T en niños con hipoplasia del timo

Safety of Biomodulin T in children with thymic hypoplasia

Odalís María de la Guardia Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6337-1747>

Alexis Labrada Rosado² <https://orcid.org/0000-0003-0956-7946>

Consuelo Macías Abraham¹ <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Katia Rodríguez Gutiérrez³ <https://orcid.org/0000-0001-9221-9517>

Laura Ruiz Villegas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-4393>

Mary Carmen Reyes Zamora,² <https://orcid.org/0000-000283749011>

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

² Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Mayabeque, Cuba

³ Hospital Materno Infantil "Dr. Ángel Arturo Aballí", La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: odalism@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hipoplasia tímica (HT) es una enfermedad caracterizada por la disminución del tamaño del timo. Hasta la fecha no cuenta con una terapia registrada en Cuba, ni en el mundo.

Objetivo: Evaluar la seguridad de la Biomodulina T en niños con HT asociada o no a inmunodeficiencia celular.

Métodos: Ensayo clínico fase III, multicéntrico, no controlado, que incluyó 60 niños entre uno y cinco años de edad con HT, 44 no asociada a inmunodeficiencia celular

(grupo I) y 16 asociada a inmunodeficiencia celular (grupo II). Todos recibieron dos ciclos de cuatro semanas de Biomodulina T intramuscular, separados por cuatro semanas de descanso. Se asignaron dosis de uno, dos o tres viales de 3 mg/semana según el grado de HT. A las 16 semanas, los que no habían alcanzado el tamaño normal del timo, recibieron un tercer ciclo de 3 mg semanales por 8 semanas. Las variables de seguridad se midieron en cada administración del producto y durante todo el ensayo.

Resultados: Del total de niños que recibieron al menos una dosis, el 68.3 % no reportaron eventos adversos (EA), en el 31.7 % se reportó al menos un evento. La ocurrencia de EA fue mayor en el grupo II. Los EA más reportados fueron la reacción en el sitio de inyección, las reacciones alérgicas cutáneas y la fiebre. En su mayoría, de intensidad leve, no grave, sin cambios en la actitud relacionada con el tratamiento.

Conclusiones: La Biomodulina T en esquema de tres ciclos de tratamiento es segura en niños con HT.

Palabras clave: Biomodulina T; eventos adversos; hipoplasia del timo; inmunodeficiencias

ABSTRACT

Introduction: Thymic hypoplasia (TH) is a disease classified as an inborn error of immunity. To date, there is no registered therapy for it in Cuba or the world.

Objective: To evaluate the safety of Biomodulina T in children with TH associated or not with cellular immunodeficiency.

Methods: Phase III, multicenter, uncontrolled clinical trial, which included 60 children between one and five years of age with TH, 44 not associated with cellular immunodeficiency (group I) and 16 associated with cellular immunodeficiency (group II). All received intramuscular Biomodulina T in two four-week cycles separated by four

weeks of rest. Doses of one, two or three vials of 3 mg/week were assigned according to the degree of TH. At 16 weeks, those who had not reached the normal size of the thymus received a third cycle of 3 mg weekly for 8 weeks. Safety variables were measured at each administration of the product and throughout the trial.

Results: Of the total number of children who received at least one dose, 68.3% reported no adverse events (AEs), and 31.7% reported at least one event. The occurrence of AEs was higher in group II. The most frequently reported AEs were injection site reaction, allergic skin reactions, and fever. Most of these were mild, not severe, and had no change in treatment-related attitude.

Conclusions: Biomodulina T in a three-cycle treatment regimen is safe in children with TH.

Keywords: Biomodulina T; adverse events; thymic hypoplasia; immunodeficiency

Recibido: 20/06/2024

Aceptado: 01/11/2024

Introducción

La seguridad en la aplicación de un medicamento para niños es una premisa fundamental de todo el personal médico de un país. La Biomodulina T es un inmunomodulador biológico de origen natural, de fabricación nacional, no hemoderivado, inyectable por las vías intramuscular (IM) y endovenosa (EV). Es un extracto que contiene fracciones específicas de timo bovino, incluidos polipéptidos de bajo peso molecular, obtuvo su Registro Sanitario en Cuba en 1994 por el Laboratorio de Inmunomoduladores radicado en el Hospital Militar Central “Luis Díaz Soto” de Cuba, que en 2008 pasó la titularidad del producto y su producción al Centro Nacional

de Biopreparados (BioCen). Biomodulina T. Está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos, indicada para estados con disfunción inmunológica, en especial de tipo celular como infecciones a repetición en el adulto mayor. ⁽¹⁾

El efecto farmacológico de la Biomodulina T se ha demostrado en modelos animales y ensayos clínicos en humanos. Tiene acción citorrestauradora e inmunomoduladora, al estimular la mitosis linfoblastoide, y normalizar la diferenciación de los linfocitos T. En modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica, se demostró efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida, así como inhibir la liberación del ácido araquidónico por los macrófagos. ⁽²⁾

En relación con la seguridad, se describen como reacciones adversas (RAM): manifestaciones de dolor y ardor en el sitio de inyección. Se ha reportado fiebre, cefalea y astenia, así como reacciones alérgicas cutáneas. ⁽³⁾ La frecuencia de eventos adversos (EA) es inferior al 1 %, por lo que se clasifican como muy raras; no obstante, la mayor parte corresponde a adultos mayores y escasean los datos sobre seguridad en niños. ⁽⁴⁾

La HT es la expresión de un timo pequeño. En el anuario estadístico de salud de Cuba no se recogen datos de incidencia o prevalencia de HT y aunque no es una enfermedad de alta prevalencia, constituye una afección de importante impacto social. Tiene grandes repercusiones para los niños que la padecen, sus familiares y el sistema de salud, por las infecciones recurrentes que sufren estos pacientes, que ocasionan gastos en tratamientos antibióticos y estadía hospitalaria, con frecuencia por enfermedades graves que pueden poner en riesgo la vida de estos niños. ⁽⁵⁾

En el año 2018, se inició el ensayo clínico *“Evaluación de la eficacia y seguridad de la Biomodulina T en pacientes pediátricos con hipoplasia del timo asociada o no a inmunodeficiencia celular. Ensayo Clínico Fase III.”*, patrocinado por el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) como promotor y registrado en el Registro Cubano de Ensayos Clínicos con el código RPCEC 00000247. Los resultados en cuanto a eficacia

mostraron un incremento de más de 60 % en el área del timo en los pacientes tratados; se redujeron las infecciones más del 50 %, así como el consumo de antibióticos. Este efecto se asoció estadísticamente con el incremento en el área tímica. En los pacientes con inmunodeficiencia, la Biomodulina T indujo un aparente incremento en la respuesta inmune celular, en cuanto a las subpoblaciones linfocitarias CD3+/CD4+ y de los niveles de IgA sérica. ⁽⁶⁾ El objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad de la Biomodulina T en niños con HT asociada o no a inmunodeficiencia celular.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico no controlado, no aleatorizado que incluyó 60 niños diagnosticados con HT.

Entre el 3 de diciembre de 2018 y el 28 de junio de 2022, se evaluaron por ultrasonido del timo 195 niños entre 1 y 5 años de edad, 154 (78,8 %) resultaron patológicos. De estos, en 127 pacientes se obtuvo el consentimiento informado para la realización de exámenes inmunológicos para conformar los dos grupos de tratamiento.

El rango de normalidad del área de la silueta tímica fue entre 1010,6 – 1425,4 mm² (1 218 ± 207,4 mm²). Se considera hipoplasia grave cuando el área tímica es menor de 500 mm²; moderada entre 500 y 799 mm² y; leve entre 800 y 999 mm². ⁽⁵⁾

Se incluyeron pacientes que cumplieran el criterio diagnóstico, de cualquier sexo, entre uno y cinco años, que estuvieran vírgenes de tratamiento inmunoestimulante o inmunosupresor, por lo menos durante los últimos 6 meses; cuyos padres o tutores dieron su consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron los pacientes con historia de reacciones alérgicas graves o eczema grave generalizado; con cualquier inmunodeficiencia no celular, excepto la deficiencia parcial de IgA; con síndrome de Di George; sin tratamiento con esteroides en los 45 días previos, sin diagnóstico de enfermedad tumoral o autoinmune; ni enfermedades

crónicas como diabetes mellitus tipo I u otra endocrinopatía descompensada; pacientes con malformaciones congénitas graves que provocan discapacidades o que requieren un tratamiento médico o quirúrgico y pacientes con hemoglobina inferior a 90 g/L.

El grupo I estuvo formado por pacientes con HT grave o moderada, con manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia; no asociada a inmunodeficiencia celular. No se incluyeron los pacientes con diagnóstico de HT leve. El grupo II estuvo formado por pacientes con HT grave, moderada o leve, con manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia; que presentaron inmunodeficiencia celular. Para el conteo de las poblaciones de linfocitos se usó la citometría de flujo.

De los 60 (47,2 %) pacientes incluidos en el estudio, 44 niños fueron asignados al grupo I, pacientes con HT no asociada a inmunodeficiencia celular y 16 al II, HT asociada a inmunodeficiencia celular, (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes incluidos según tipo de hipoplasia tímica

Tipo de hipoplasia	Grupo I		Grupo II		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grave	6	13,6	2	12,5	8	13,3
Moderada	38	86,4	10	62,5	48	80,0
Ligera	0	0	4	25,0	4	6,7
Total	44	100	16	100	60	100

La asignación del esquema de tratamiento se realizó según el criterio médico al concluir la evaluación inicial

Los pacientes recibieron tratamiento con Biomodulina T por vía IM (solución estéril, 3 mg, BIOCEN, Cuba). En todos los casos se realizó un primer ciclo de tratamiento por 4 semanas, seguido de un período de descanso de 4 semanas y un segundo ciclo de 4 semanas (anexo). Las dosis de uno, dos o tres viales de 3 mg por semana se asignaron según el grado de HT y el grupo de tratamiento. Los pacientes en los que el timo no

alcanzó su tamaño normal en la evaluación de la semana 16, recibieron un tercer ciclo consistente en un bulbo IM semanal por 8 semanas. Los pacientes fueron evaluados al concluir la semana 8, 16, 24 y 32 del estudio.

Como tratamiento concomitante se usó, en todos los casos, durante todo el tiempo del ensayo: vitamina C (500 mg) media tableta, oral, diaria y vitamina A (25 000 U) media tableta, oral, diaria.

En el caso de los niños con diagnóstico de alergia se usó alguno de los antihistamínicos orales disponibles difenhidramina, ciproheptadina, meclozina, dexclorfeniramina, loratadina, ketotifeno, en la dosis correspondiente según edad y peso.

Para el análisis de la seguridad, se consideraron 59 niños que recibieron al menos una dosis de tratamiento, que constituyó el 98,3% de los sujetos estudiados.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial ⁽⁶⁾ y las regulaciones estatales vigentes del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

La realización de este estudio en niños se justifica por tratarse de una enfermedad que solo se presenta en edad pediátrica, por lo que proporcionar a los pacientes pediátricos cubanos con HT una alternativa terapéutica resulta beneficioso y no se dispone de otro producto similar en el mercado cubano.

Variables de seguridad

Se diseñaron como variables de seguridad: la ocurrencia de EA, tipo de EA, localización del EA, tiempo de aparición, duración del EA, conocimiento previo, intensidad del EA, gravedad del EA, causalidad, desenlace del EA, actitud respecto al tratamiento del estudio.

La clasificación de los EA de acuerdo a su intensidad y causalidad se realizó según la regulación No. 45-2007 del CECMED. ⁽⁸⁾

1. *Leve*: Evento adverso que el sujeto tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas.

2. *Moderado*: Evento adverso que es lo suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas.

3. *Grave*: Evento adverso que impide las actividades cotidianas

Para establecer las categorías de causalidad: ⁸

1. *Muy probable / seguro*: Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

2. *Probable*: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

3. *Posible*: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

4. *Improbable*: Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

5. *No relacionado*: Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

6. *No evaluable/no clasificable*: Evento clínico con información insuficiente para evaluarle

Las categorías 1, 2 y 3 se consideran relacionados con el producto en investigación y por tanto constituyen una reacción adversa. Las categorías 4 y 5 se consideran no relacionadas.

Para el análisis estadístico se confeccionaron tablas de contingencia por grupo de tratamiento, y se empleó la prueba exacta de Fisher, $p > 0.05$ para comparación entre grupos.

Resultados

Se administraron en total 836 inyecciones de Biomodulina T a los 60 niños. De los niños que recibieron al menos una administración, 41 pacientes (68,3 %) no reportaron EA y en 19 (31,7 %) se reportó al menos un evento. La proporción de pacientes con ocurrencia de EA fue significativamente mayor en el grupo II con respecto al grupo I alcanzando, (56,3 vs 22,7, $p = 0.026$) (tabla 2). No se presentaron muertes, ni EA significativos.

Tabla 2. Eventos adversos por grupos de tratamiento con Biomodulina T en pacientes pediátricos con hipoplasia del timo y comparación entre grupos de tratamiento mediante Prueba exacta de Fisher

Característica	Global (n = 60)	Grupo I (n = 44)	Grupo II (n = 16)	p (entre grupos)
Pacientes con eventos adverso, n (%)	19 (31,7)	10 (22,7)	9 (56,3)	0.026
Pacientes sin eventos adversos	41 (68,3)	34 (77,3)	7 (43,7)	
Eventos adversos por pacientes				
Mediana (RIQ)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	
Media (DE)	1,79 (1,36)	1,90 (1,60)	1,67 (1,12)	
Rango	1, 6	1, 6	1, 4	

En total se reportaron 34 EA, siendo lo más frecuentes la reacción en el sitio de inyección y las alérgicas cutáneas (Tabla 3). Los EA clasificados como “otros”

oscilaron entre 1 y 2 en frecuencia de aparición; el asma bronquial, las epistaxis y la eosinofilia fueron los reportados como más frecuentes.

Tabla 3. Frecuencia de eventos adversos por número de dosis según tipos de EA y comparación entre grupos de tratamiento mediante la prueba exacta de Fisher

Característica	Global	Grupo I	Grupo II	p
Tipo de evento adverso, [n (%)]				
Reacción en el sitio de inyección	8 (0,34)	2 (0,12)	6 (0,82)	0,013
Reacciones alérgicas cutáneas	8 (0,34)	7 (0,43)	1 (0,14)	NS
Fiebre	4 (0,17)	3 (0,18)	1 (0,14)	NS
Otros	14 (0,59)	7 (0,43)	7 (0,96)	NS
Total eventos adversos	34 (1,44)	19 (1,16)	15 (2,06)	NS

(NS: $p > 0.05$).

La frecuencia total de EA por administración fue de 1.44 %, sin diferencias significativas entre grupos de tratamiento. Solo la frecuencia de reacciones en el sitio de inyección fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en el grupo II, respecto al grupo I, donde dos pacientes mostraron: cinco reacciones alérgicas cutáneas y una en el sitio de inyección, el primero; y cuatro reacciones en el sitio de inyección, el segundo.

El mayor número de se presentó durante el primer ciclo (Fig. 1) aunque no se aprecia una tendencia clara hacia incremento o disminución de la frecuencia de EA en los ciclos siguientes, en la suma total, ni particularmente en cuanto a reacciones cutáneas alérgicas o reacciones en el sitio de inyección. O sea, los pacientes que recibieron un mayor número de inyecciones (alcanzando el tercer ciclo) no mostraron un incremento de la frecuencia de EA.

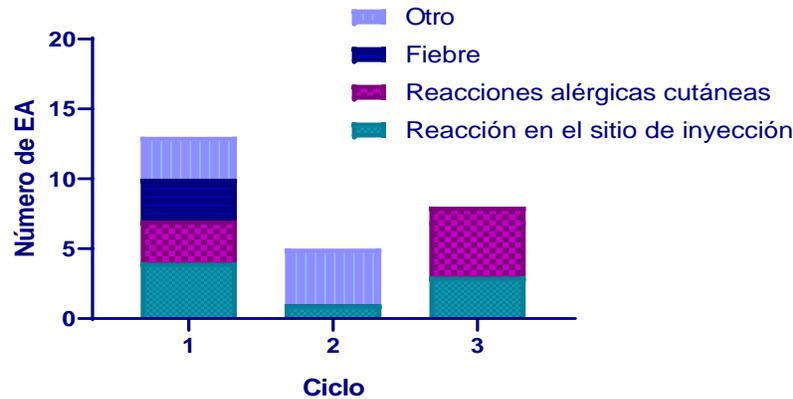


Fig.1. Distribución de los eventos adversos, de acuerdo a su tipo por ciclos de tratamiento. La diferencia entre ciclos no resultó significativa (Prueba exacta de Fisher, $p > 0.05$).

De acuerdo al conocimiento previo, los EA inesperados fueron los que más frecuentes; de acuerdo a la intensidad predominaron los clasificados como leves; según la consecuencia, se reportó un solo EA como grave (tabla 4). Todos los pacientes con EA fueron reportados como recuperados independientemente de sus clasificaciones y ninguno condujo a la interrupción de tratamiento. En cuanto a la relación de causalidad el mayor por ciento de los EA ocurridos se clasificaron como No relacionados (50,0 %).

Tabla 4. Distribución de eventos adversos según conocimiento previo, intensidad, consecuencias y causalidad

Característica	Global (n = 34)	Grupo I (n = 19)	Grupo II (n = 15)
Conocimiento previo, n (%)			
Esperado	13 (38,2)	6 (31,6)	7 (46,7)
Inesperado	21 (61,8)	13 (68,4)	8 (53,3)
Intensidad, n (%)			
Leve	25 (73,5)	15 (78,9)	10 (66,7)
Moderado	8 (23,5)	3 (15,8)	5 (33,3)
Grave	1 (2,94)	1 (5,26)	0 (0)
Consecuencias, n (%)			

Grave	1 (2,94)	1 (5,26)	0 (0)
No grave	33 (97,1)	18 (94,7)	15 (100,0)
Causalidad, n (%)			
No relacionado	17 (50,0)	12 (63,2)	5 (33,3)
Muy probable	2 (5,88)	1 (5,26)	1 (6,67)
Probable	10 (29,4)	4 (21,1)	6 (40,0)
Posible	5 (14,7)	2 (10,5)	3 (20,0)

Discusión

En el presente trabajo se analizaron los resultados de la seguridad del tratamiento con Biomodulina T en niños entre 1 y 6 años con HT, en el contexto de un ensayo clínico fase III. De modo general, la frecuencia de los EA y su gravedad fueron bajas. Aunque la Biomodulina T se ha empleado antes en niños con inmunodeficiencias, en la práctica clínica este constituye el primer resultado propiamente en un ensayo clínico con el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. ⁽⁹⁾

La Biomodulina T es un biológico inyectable de naturaleza compleja, compuesto de una fracción de polipéptidos tímicos de menos de 20 kDa extraído de timo bovino. Otros investigadores han empleado extractos de timo completos o fracciones purificadas que promueven la maduración, la actividad de los linfocitos T como, por ejemplo: *Thymomodulin* o Timomodulina, *Thymostimulin*, factor humoral tímico, *Nonathymulin*, *Thymus Peptide C*, *THYMEX-L*, Timulina. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

En Cuba, se produce y emplea la Biomodulina T desde hace varios años mostrando un perfil de seguridad muy satisfactorio, a pesar de ser un inyectable y que los datos de su uso provienen mayormente de adultos mayores. ⁽¹⁴⁾

Reyes Zamora y colaboradores evaluaron la seguridad del producto comparando los datos de seguridad del uso de BIOMODULINA T® en la población cubana antes del inicio de la pandemia de la COVID-19 y durante esta. El producto mostró sus bondades

robustecedoras de la respuesta inmune, al ser usada de manera profiláctica en la población de la tercera edad donde los fenómenos de inmunosenescencia dejan al anciano vulnerable en cuanto a la respuesta a las infecciones.

En el período 2008-2019, 34 912 pacientes habían usado el medicamento y se había reportado una frecuencia de EA por administración de 0,18; entre el 2019 y 2022, 238 134 pacientes se expusieron al producto; sin embargo, el reporte de RAM disminuyó a 0,11 %; y más importante aún, no reportan reacciones graves.⁽⁴⁾ De acuerdo a esa publicación, las reacciones a la Biomodulina T, 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 (de 0,1 a 1 %).^(15,16,17)

En el actual trabajo, la frecuencia de EA por administración resultó mayor: 1,44 %. No obstante, debe tenerse en cuenta que se trata de un ensayo clínico prospectivo con un seguimiento activo en la recogida de datos, mientras que los datos reportados provienen en su mayor parte de los sistemas de vigilancia pasivos, lo cual equivale a un subreporte sustancial. Por otra parte, la larga duración del tratamiento en el presente estudio, así como las características de la población a la que se aplica (niños con HT) pueden constituir también elementos influyentes.

En el actual estudio se compararon los EA entre dos grupos de pacientes uno con HT y el segundo con HT e inmunodeficiencia celular. Resulta interesante notar que el segundo grupo mostró una mayor frecuencia de EA por paciente, particularmente una mayor frecuencia por administración, en cuanto a las reacciones en el sitio de inyección (aunque con gran influencia, solo dos pacientes que mostraron entre ambos 5 reacciones alérgicas cutáneas y 5 en el sitio de inyección), lo cual sugiere que el estado de inmunodeficiencia celular pudiera hacer más propenso a los pacientes a determinados EA, específicamente a aquellos que pudieran relacionarse con la acción farmacológica del producto sobre el sistema inmune, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad inmediata.

En la revisión de seguridad del producto publicada ⁽⁴⁾ predominan las reacciones cutáneas clasificadas como reacción local en el sitio de inyección (dolor o eritema), casi 49 %, y reacciones alérgicas alejadas del sitio de inyección (erupción, prurito); 9 %. Otras, como la cefalea y la fiebre se reportaron con menos frecuencia. Solo ocho reportes fueron eventos no referenciados previamente para el producto: diarreas, náuseas y vómitos, mareos e irritabilidad/agitación psicomotora. Congruentemente, en el actual estudio, las reacciones en el sitio de inyección y las alérgicas constituyeron una parte considerable de las RAM observadas. Particularmente, las reacciones en el sitio de inyección que ocurren con inmediatez a la administración del producto tienen una relación de causalidad bastante evidente. Hasta cierto punto, se trata de un fenómeno lógico, puesto que la piel es 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 estímulo medicamentoso. ^(18, 19)

En cuanto a reacciones en otros órganos y sistémicas, se observó fiebre con menos frecuencia (0,17 %) la cual no necesariamente se relaciona con el producto y puede ser consecuencia de los procesos infecciosos comunes en estos pacientes. De acuerdo a los datos de fármaco vigilancia del CEDMED publicados la fiebre constituyó el 12,3 % de las RAM informadas en el período 2020-2022. ^(20, 21)

Al analizar el grupo "Otros EA", el asma, la eosinofilia y la epístaxis se destacaron con 2 episodios cada una; hay que tomar en consideración que el 83,3 % del total de pacientes incluidos en este estudio tenía como antecedentes personales la alergia y 68,3 % el asma, lo que quizás justifique la aparición de crisis de asma en el transcurso del tratamiento, las epístaxis se observan frecuentemente en niños que usan antihistamínicos en ciclos largos y la eosinofilia es un hallazgo también frecuente en la edad pediátrica por la presencia de parasitismos intestinales a veces no diagnosticados o asintomáticos o por asociación al asma alérgica eosinofílica.

Especial atención debe prestarse a los riesgos potenciales, incluida la inducción de hiperplasia de timo y al desarrollo de una respuesta de hipersensibilidad hacia el producto. Madrigal Mora y col., al tratar la HT con un esquema similar al propuesto en esta investigación, pero sin tener en consideración la clasificación de la hipoplasia, reportó como EA una hiperplasia del órgano que se interpretó como de rebote; sin embargo, en esta investigación no ocurrió ningún caso similar. ⁽²²⁾

En cuanto a las reacciones alérgicas, deben ser objeto de especial análisis, puesto que la administración repetida de polipéptidos de un origen ajeno al humano (bovino) puede causar sensibilización alérgica con riesgo de anafilaxia. No obstante, los polipéptidos que conforman Biomodulina T muestran una altísima homología entre diferentes especies de mamíferos y en particular entre humanos y bovinos, lo cual no propicia el desarrollo de una respuesta antigénica en los humanos. ⁽¹³⁾

En el actual estudio, en el cual se emplearon esquemas con gran cantidad de dosis durante 3 ciclos extendidos durante 6 meses, lo hace particularmente adecuado para analizar este riesgo potencial de sensibilización. No obstante, los datos observados no indican un incremento de las reacciones, de forma global, ni en particular de las reacciones alérgicas y en el sitio de inyección a lo largo del tiempo, lo cual indudablemente apoya el perfil de seguridad del producto, aun durante largos tratamientos. ^(19, 20, 21, 23)

De modo general, los hallazgos de este ensayo clínico apoyan las evidencias de la seguridad de Biomodulina T en niños, demostrando que la repetición de hasta tres ciclos de tratamiento durante 6 meses no produce un incremento de la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos, incluyendo las reacciones de hipersensibilidad. El estado de inmunodeficiencia celular de los pacientes pudiera estar asociado a un mayor riesgo de reacciones locales de naturaleza alérgica.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los colegas: Yamila Adams Villalón, Yenisey Triana Marrero, Ana María Simón Pita, Yaquima de los Milagros Hernández Rego, Yamila Teresa Junco González, Ada Amalia Arce Hernández, Odalvis Nápoles Jiménez de Castro, Anaysi Hernández Borges, Lázara Minerva Tam Rey, Onasis Benito Reyes Caballero, Concepción Ínsua Arregui, Jesús Salim Burón Hernández, Raúl Lázaro Castro Almarales, Pedro Pablo Guerra Chaviano, Maicel Monzón Pérez, Gladys Jiménez Rivero, María Acelia Marrero Miragaya, Claudia Rodríguez Zamora y Estela María Raveiro Invierno, por su aporte invaluable a la feliz terminación de esta investigación.

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.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_biomodulina.pdf
2. Rodríguez R, Vega H, Peláez A. Biomoduladores tímicos. Rev Cub Farm.1988 [Citado 19/09/2022]; 22(2):72-83. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-74709>
3. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacología. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 19/09/2022]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/formulario/formulario.htm>
4. Reyes-Zamora MC, Rodríguez-Chávez S, Castro-Almarales RL, Rodríguez-Iglesias I, Alfonso-Orta I, Jiménez-López G, et al. Seguridad de Biomodulina T® en la población cubana antes de y durante su uso en la prevención de la COVID-19. Rev Habanera Cienc Méd. 2023 [citado 01/04/24]; 22 (2). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5078>
5. De la Guardia Peña O. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia del timo pediátrica, asociada o no a inmunodeficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol

Hemoter. 2022 [citado 14/12/23]; 38 (1) Disponible en:
<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1494>

6. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. La Habana: RPCEC; 2020 [Citado 20/08/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu>

7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.

8. CECMED. Reg. No. 45-2007 CECMED. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos autorizados. La Habana: CECMED; 2007. [citado 14/12/23]. Disponible en:
<https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ambreg-57.pdf>

9. CECMED. Regulación M 81-15: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano. La Habana: CECMED; 2015. [citado 14/12/23]. Disponible en:
https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/reg_m81-15_bpfv_industria_2015.pdf

10. Ancell CD, Phipps J, Young L. Thymosin alpha-1. Am J Health Syst Pharm. 2001;58(10):879-85. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/58.10.886>.

11. Chadwick D, Pido-Lopez J, Pires A, Imami N, Gotch F, Villacian JS, et al. A pilot study of the safety and efficacy of thymosin alpha 1 in augmenting immune reconstitution in HIV-infected patients with low CD4 counts taking highly active antiretroviral therapy. Clin Exp Immunol. 2003;134(3):477-81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02331.x>.

12. De Mattia D, Decandia P, Ferrante P, Pace D, Martire B, Ciccarelli M, et al. Effectiveness of thymostimulin and study of lymphocyte-dependent antibacterial activity in children with recurrent respiratory infections. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1993;15(4):447-59. doi: <https://doi.org/10.3109/08923979309035239>.

13. Hannappel E, Huff T. The Thymosins: Prothymosin α , Parathymosin, and β -Thymosins: Structure and Function. *Vitam Horm.* 2003;66:257-96. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(03\)01007-0](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(03)01007-0)
14. Suárez-Formigo GM, Saavedra-Hernández D. Biomodulina T May Restore Immunity in Older Adults. *MEDICC Rev.* 2020 Jul;22(3):54-56. doi: <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N3.11>.
15. 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. *Rev Mex Dermatol.* 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/>
16. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La farmacovigilancia en Cuba y la infranotificaciones de reacciones adversas a los medicamentos. *Horiz. sanitario.* 2019; 18(1):7-15. Disponible en: <https://doi.org/10.19136/hs.a18n1.2514>.
17. 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. *Rev Cubana Salud Púb.* 2014 [Citado 20/08/2022];40(4):263-75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2014/csp144c.pdf>
18. Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Rev Cubana Salud Púb.* 2018 [Citado 20/08/2022];44(1):71-85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2018/csp181f.pdf>
19. 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. 2007 [Citado 20/08/2022];8(1):28-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2007/rmn071g.pdf>
20. 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. 2007 [Citado 20/08/2022];5(1):65-72. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180020185009>
21. 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 habanera cienc méd. 2011 [Citado 20/08/2022];10(3):287-95. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v10n3/rhcm05311.pdf>
22. Madrigal Mora L, Naranjo Herrera Y, León Márquez CM, Yanes Milián B, Del Sol Fabregat LA, Reyes Martínez EM. Respuesta terapéutica de la hipoplasia de timo con biomodulina T. Acta méd centro. 2021 [citado 26/03/24]; 15(2):176-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000200176&lng=es.
23. Méndez E. Tratamiento de la Artritis Reumatoidea con Biomodulina T [Tesis Especialidad Medicina Interna]. La Habana: Instituto de Medicina Militar “Luis Díaz Soto”; 1991.

Conflicto de intereses

La totalidad de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Odalis M de la Guardia Peña, Alexis Labrada Rosado; Consuelo Macías Abraham, Vianed Marsán Suárez, María del Carmen Reyes Zamora

Curación de datos: Odalis M de la Guardia Peña, Katia Rodríguez Gutiérrez, Laura Ruiz Villegas

Análisis formal: Odalis M de la Guardia Peña, Alexis Labrada Rosado

Investigación: Odalis M de la Guardia Peña, Consuelo Macías Abraham, Vianed Marsán Suárez, Katia Rodríguez Gutiérrez, Laura Ruiz Villegas

Metodología: Odalis M de la Guardia Peña, Alexis Labrada Rosado; Consuelo Macías Abraham, Vianed Marsán Suárez, María del Carmen Reyes Zamora

Recursos: Alexis Labrada Rosado, Consuelo Macías Abraham, María del Carmen Reyes Zamora

Supervisión: Consuelo Macías Abraham, María del Carmen Reyes Zamora

Validación: Odalis M de la Guardia Peña, Laura Ruiz Villegas

Redacción – borrador original: Odalis M de la Guardia Peña, Alexis Labrada Rosado

Redacción – revisión y edición: Odalis M de la Guardia Peña, Alexis Labrada Rosado