

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Terapia con biomodulina T en pacientes vulnerables a COVID-19

Liovesky Madrigal Mora<sup>1\*</sup> , Belkis Yanes Milián<sup>2</sup> , Miladys Eladia Hernández Figueiras<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>3</sup>Policlínico “Mario Muñoz Monroy”, Yaguajay, Sancti Spíritus, Cuba

\*Liovesky Madrigal Mora. [liovesky@nauta.cu](mailto:liovesky@nauta.cu)

Recibido: 09/07/2021 - Aprobado: 12/09/2021

## RESUMEN

**Introducción:** la biomodulina T tiene acción cito-restauradora e inmunomoduladora al estimular la mitosis linfoblastoide, así normaliza la diferenciación de linfocitos T; en modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica demostró un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida.

**Objetivo:** evaluar la respuesta terapéutica de la biomodulina T en pacientes susceptibles al SARS-CoV-2.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, longitudinal prospectivo, en la Consulta de Inmunología del Hospital “Arnaldo Milián Castro”, de la Provincia de Villa Clara, en el período de marzo de 2020 a septiembre de 2020. Se estudiaron un total de 52 pacientes que presentaron antecedentes patológicos personales que los hacían susceptibles a padecer de infección por el virus SARS CoV-2.

**Resultados:** se aplicaron métodos de la estadística descriptiva como tablas de frecuencia para las variables edad, sexo, antecedentes patológicos personales y respuesta al tratamiento con biomodulina T. El grupo de edad con mayor comorbilidades fue el de 40 a 59 años, predominó el sexo masculino y la mayoría de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e hipertensión arterial. El mayor número de pacientes tenían diagnóstico de enfermedades autoinmunes.

**Conclusiones:** la respuesta terapéutica fue satisfactoria para todos los grupos de edades.

**Palabras clave:** Biomodulina T; COVID-19; antecedentes patológicos personales

## ABSTRACT

**Introduction:** the biomodulin T has cyto-restorative and immunomodulatory action by stimulating lymphoblastoid mitosis, in that way the differentiation of T-lymphocytes is

normalized; in models of acute inflammation, edema and chronic inflammation showed an anti-inflammatory effect by modulating the induced inflammatory response.

**Objective:** to evaluate the therapeutic response of biomodulin T in susceptible patients to SARS-CoV-2.

**Methods:** a descriptive, prospective longitudinal study was carried out at the Immunology Clinic from "Arnaldo Milián Castro" Hospital, in Villa Clara Province, from March 2020 to September 2020. A total of 52 patients who presented personal pathological antecedents that made them susceptible to suffer from SARS CoV-2 virus infection were studied.

**Results:** descriptive statistical methods such as frequency tables for the variables age, sex, personal pathological history and response to treatment with biomodulin T were applied. The age group with the most comorbidities was 40 to 59 years, male sex predominated and most patients had a history of chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus and arterial hypertension. The largest number of patients had a diagnosis of autoimmune diseases.

**Conclusions:** the therapeutic response was satisfactory for all age groups.

**Key words:** Biomodulin T; COVID-19; personal pathological history

## INTRODUCCIÓN

Cuando en el mes de diciembre de 2019 las autoridades sanitarias de la República Popular China notificaron que en la Ciudad de Wuhan había aparecido un número de pacientes con una infección respiratoria desconocida, estaban advirtiendo a la comunidad médica sobre los retos que se imponían: el origen, la transmisión, los síntomas, la evolución y, lo más importante, la prevención.

Mucho antes de que se informaran los primeros casos en Cuba (tres turistas italianos, en marzo de 2020), la comunidad médica comenzó su preparación; se diseñaron cursos, se prepararon instituciones sanitarias y se iniciaron los primeros pasos en el desarrollo de candidatos vacunales, entre otras acciones.

En el mes de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al nuevo coronavirus (COVID-19) como pandemia. Su transmisión exponencial representaba, a diario, un número de pacientes considerable, lo que obligó a la mayoría de los países, incluida Cuba, a medidas de confinamiento y restricción absoluta de movilidad; el uso de la mascarilla, el lavado de las manos y el uso de soluciones desinfectantes se volvieron rutinarios.<sup>(1)</sup>

Países como España, Francia e Italia fueron el epicentro de la pandemia en Europa, posteriormente se incorporaron Rusia, Alemania y Reino Unido. En América los países con mayor número de casos positivos resultaron Estados Unidos y Brasil. En el mundo más de 180 países han informado pacientes positivos al virus y el número de fallecidos supera el millón de personas.

Desde el comienzo y la expansión de la epidemia por COVID-19 hasta constituirse una verdadera pandemia los investigadores han señalado, en diferentes publicaciones y medios de información, que la mayor mortalidad ocurre en pacientes mayores de 60 años y en los que padecen enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la hipertensión arterial (HTA), las enfermedades cardiovasculares (ECV), la obesidad, la diabetes mellitus (DM), la enfermedad renal crónica (ERC), las neoplasias (N), la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC) y el asma bronquial (AB) de larga fecha, las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) y otras crónicas producidas por trastornos de la inmunidad, entre las que se incluyen algunas reumáticas y neurológicas.<sup>(2)</sup>

Medscape, en una recopilación de información de estudios realizada hasta el momento (The New England Journal of Medicine, Lancet Respiratory Medicine y Mayo Clinic Proceedings), ilustra la frecuencia de asociación de ECNT en grupos de edades con comorbilidades en pacientes con COVID-19 que contribuyen a la evolución grave y crítica de los casos y a la mayor mortalidad, también señalado por investigadores chinos.<sup>(2)</sup>

En Cuba se propuso la utilización de la biomodulina T por su acción cito-restauradora e inmunomoduladora al estimular la mitosis linfoblastoide y normalizar la diferenciación de linfocitos T; además, en modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica, demostró un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida en pacientes con factores de riesgo susceptibles a padecer COVID-19. El principio activo de este medicamento es un producto natural compuesto por fracciones específicas del timo de naturaleza polipeptídica obtenido a partir de timo de ternera.<sup>(3)</sup>

Los factores de riesgo en Epidemiología son las características y los atributos que se presentan asociados diversamente con la enfermedad o el evento estudiado. Los factores de riesgo no son necesariamente las causas, solo sucede que están asociadas con el evento. Como constituyen una probabilidad medible tienen valor predictivo y pueden usarse con ventajas tanto en la prevención individual como en la de la comunidad.<sup>(2)</sup>

Estos factores de riesgo son coherentes con los descritos en otras epidemias por otros tipos de coronavirus humanos (virus de estructura molecular similar al SARS-CoV-2). El sexo masculino y la edad se identificaron como factores de riesgo en la epidemia por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y la diabetes y la enfermedad coronaria y el tabaquismo activo en la provocada por el síndrome respiratorio de Medio Oriente provocado por un coronavirus (MERS-CoV).<sup>(4)</sup> La aparición de la enfermedad COVID-19 es aún reciente y queda mucho por saber; futuros estudios permitirán conocer mejor qué otros factores influyen en su evolución y su pronóstico.

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta de la biomodulina T en el tratamiento profiláctico en pacientes con antecedentes patológicos personales vulnerables a padecer COVID 19.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal prospectivo en la Consulta de Inmunología perteneciente al Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido entre el marzo de 2020 a septiembre 2020.

La población quedó constituido por los 52 pacientes atendidos en la consulta y que presentaban antecedentes patológicos personales que los hacían vulnerables a padecer de la infección por el virus SARS CoV-2 en el momento en el que epidemiológicamente la provincia se encontraba con varios eventos de trasmisión.

Las técnicas empleadas fueron la consulta médica, la recolección de los datos en una base de datos confeccionada con las variables de interés en el estudio y el seguimiento. Se administró 1 bulbo de biomodulina T, dos veces a la semana, por seis semanas, según el protocolo, debido a que estos pacientes tenían comprometido su sistema inmune.

Procesamiento de datos:

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows. A los resultados se le aplicaron métodos de la estadística descriptiva como las tablas de frecuencia. También se calcularon las medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación típica) a las variables cuantitativas.

## RESULTADOS

La distribución por grupos de edades muestra que el mayor por ciento (50%) se concentraron entre los 40 y 59 años. El sexo más afectado fue el masculino (57,69%) -Tabla 1-.

**Tabla 1.** Distribución de la edad según el sexo

Edad (años)	Sexo				Total	%
	Masculino	%	Femenino	%		
19 - 39	7	13,46	6	11,54	13	25,0
40 - 59	16	30,77	10	19,23	26	50,0
≥ 60	7	13,46	6	11,54	13	25,0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>57,69</b>	<b>22</b>	<b>44,90</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

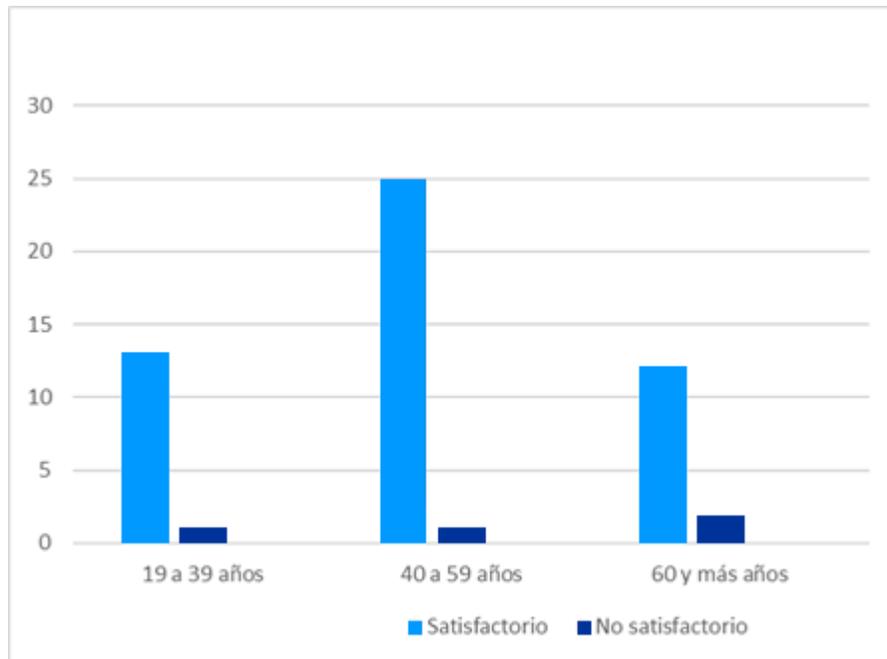
Todos los pacientes presentaron uno o varios antecedentes patológicos personales que los hacían vulnerables a la infección por el SARS CoV-2. Los más significativos resultaron ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (39,56%), la hipertensión arterial (24,18%) y la diabetes mellitus (20,88%) -Tabla 2-.

**Tabla 2.** Relación entre los antecedentes patológicos personales y el estado inmunológico

Antecedentes patológicos personales	Estado inmunológico					
	Inmunodeficiencia		Enfermedades autoinmunes		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	0,0	36	39,56	36	39,56
Hipertensión arterial	4	4,40	18	19,78	22	24,18
Cardiopatía isquémica	0	0,00	4	4,40	4	4,40
Diabetes mellitus	0	0,00	19	20,88	19	20,88
Hipotiroidismo	1	1,09	9	9,89	10	10,98
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5,49</b>	<b>86</b>	<b>94,51</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

La respuesta al tratamiento con biomodulina T fue satisfactoria porque el 95,92% de los pacientes a los que se les aplicó el tratamiento no desarrollaron síntomas

ni fueron positivos al virus a pesar que la provincia se encontraba con eventos de transmisión. Solo dos pacientes, que fueron ingresados como contactos, presentaron síntomas similares a la enfermedad pero no fueron positivos (Figura 1).



**Figura 1.** Respuesta al tratamiento según edad

## DISCUSIÓN

Los casos notificados con COVID-19 varían a escala mundial. En la investigación se evidencia que los adultos jóvenes y del sexo masculino fueron los más afectados; sobre este suceso los expertos proponen explicaciones genéticas y hormonales para las diferencias en la susceptibilidad por sexo.<sup>(1)</sup>

En España, el Instituto de Salud Carlos III, que analiza la situación, desde el 10 de mayo, de los nuevos contagios que se han detectado el país a partir de esa fecha, el tramo de edad con mayor número de afectados se concentra entre los 15 y los 29 años; le sigue de cerca la población entre 40 y 49 años y entre los 30 y 39 años. Estos intervalos de edad difieren de los resultados obtenidos en el presente trabajo, aunque el segundo grupo representado es similar al que se muestra en la Tabla 1.<sup>(5)</sup>

En Cuba, después del 3 de julio y hasta el inicio de septiembre, se constata un rejuvenecimiento del perfil de los enfermos de cuatro años, menos en el rebrote acontecido en los meses de julio y agosto. De manera que la media actual de COVID-19 en Cuba, hasta el 2 de septiembre, es de 42,5 años de edad, resultados que se comportan de manera similar a la muestra estudiada que corresponde a la Provincia de Villa Clara.<sup>(5)</sup>

En el boletín Infopob, a cargo de especialistas del Centro de Estudios Demográficos (CEDEM) de la Universidad de La Habana, se describe una caracterización por edades de las personas enfermas y muestra que el 28,86%

pertenece al grupo de entre 45 y 59 años, que el 23,56% al grupo de entre 30 y 44 años y que poco más de la quinta parte (21,86%) lo hace al de entre 15 y 29 años, lo que permite constatar el desplazamiento de la pandemia hacia los menores de 60 años.<sup>(5,6)</sup>

“La pandemia está cambiando... Y las personas de 20, 30 y 40 años están ahora impulsando con más frecuencia la propagación... Muchos de ellos sin saber que están contagiados”, declaró Takeshi Kasai, Director regional para el Pacífico Occidental de la OMS.<sup>(5)</sup>

Existen varios informes que justifican la menor susceptibilidad femenina al contagio; desde los inicios de la pandemia se hablaba de la posible resistencia femenina al virus. Se especula que la poca susceptibilidad de las mujeres a las infecciones virales puede deberse a la protección del cromosoma X extra que presentan en comparación con los hombres.<sup>(2)</sup>

Un análisis por sexo describe que el grupo poblacional de los hombres se enferma más que el de las mujeres; así lo confirman las tasas de incidencia más elevadas de los hombres y una relación de masculinidad de 105 hombres por 100 mujeres. En Cuba, aunque de manera general se aprecia un por ciento mayor de hombres que de mujeres diagnosticados con COVID-19, las cifras de mujeres no se distancian tanto. Los investigadores opinan que puede deberse a los roles que asumen las mujeres en el cuidado de niños y ancianos y al aumento de las mujeres en la jefatura del hogar, lo que implica una movilidad mayor para la búsqueda de alimentación y otros medios, así como de recursos para el cuidado; o pudiera estar relacionado con la alta participación de la mujer en tareas relacionadas con los sectores imprescindibles, como el de la salud, lo que conlleva mayor movilidad y exposición al posible o definitivo contagio.<sup>(6)</sup>

Existen mecanismos específicos que tratan de explicar esta discrepancia para la familia del coronavirus en los brotes del SARS y del MERS, que también han mostrado un predominio masculino en la susceptibilidad a la enfermedad. Se ha invocado que el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), que es un regulador de la presión arterial, es un receptor funcional para SARS-CoV-2, que permite la entrada de células humanas y la infectividad viral. Estos receptores se encuentran en los pulmones y en otros órganos como los riñones, la próstata, los intestinos y los testículos.<sup>(4)</sup>

Se ha demostrado que los niveles circulantes de ACE2 son más altos en los hombres que en las mujeres y en pacientes con diabetes o enfermedades cardiovasculares, comorbilidades que se presentaron, con mayor frecuencia, en los pacientes estudiados en esta investigación y que están asociados a la presencia de inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes que representaban, para los pacientes, un riesgo mayor de contraer y padecer COVID-19.<sup>(4)</sup>

La transmisión silente complejiza cualquier escenario de actuación pues supone la aplicación de estrategias de pesquisa y contención de contagios más enérgicas, así como mayor aislamiento social entre los ciudadanos. En los centros hospitalarios se intensifica la actuación médica para los diagnósticos clínico, epidemiológico y de laboratorio. El primer caso de transmisión asintomática

notificado en Wuhan contagió a cinco de sus familiares; al respecto, otros informes estiman proporciones muy variables.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Desde la obtención de su registro sanitario en 1994 la biomodulina T ha sido empleada, básicamente, en el tratamiento de infecciones respiratorias a repetición en el adulto mayor, con excelentes resultados de eficacia y seguridad avalados por ensayos clínicos, publicaciones y más de 20 años de uso en la práctica médica en Cuba.<sup>(11)</sup>

Igualmente, la biomodulina T tiene amplias posibilidades de uso en otras inmunodeficiencias o inmunopatologías. Existen informes en la literatura de su uso en afecciones autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas; estos antecedentes son un motivo más para que este equipo de investigadores decidiera su utilización en la muestra del presente estudio.<sup>(11)</sup>

La mayor vulnerabilidad al nuevo coronavirus en las personas de la tercera edad y la aparición de los cuadros clínicos de distrés respiratorio con consecuencias fatales hizo que, a partir de los resultados de la biomodulina en el tratamiento de enfermedades respiratorias repetitivas, se propusiera al Ministerio de Salud Pública incluir el medicamento en los protocolos de enfrentamiento a COVID-19.<sup>(12)</sup>

Los datos epidemiológicos evidencian que la media de edad de los pacientes con COVID-19 es superior a la del SARS y que la mayor edad se encuentra entre los factores asociados con casos graves o fallecimientos. La inmunosenescencia evidentemente desempeña su rol en la mayor ocurrencia de complicaciones en estos pacientes.<sup>(11)</sup>

De ahí que se propuso su evaluación como tratamiento preventivo en grupos de riesgo (ancianos y personas con diabetes mellitus y padecimientos cardiovasculares). Las autoridades sanitarias cubanas han aclarado que no se trata de un medicamento que evite el contagio con el nuevo coronavirus, pero aseguran que ayuda a estimular el sistema inmunitario de las personas pertenecientes a estos grupos vulnerables para que, en caso de infección, su respuesta al virus sea mejor y presenten menos complicaciones.

Una de las experiencias más promisorias la constituyó su empleo en pacientes internados en el Hogar de Ancianos No. 3, de la Ciudad de Santa Clara, en el que ocurrió un lamentable incidente de transmisión local de SARS-CoV-2.

Junto con la adopción de otras medidas adicionales se logró contener el brote, lo que ejemplifica la función profiláctica de la biomodulina T en el enfrentamiento a COVID-19 al ser un probado modulador del sistema inmune.

Actualmente se tratan alrededor de 20 000 personas con la biomodulina-T y se estima que se beneficiarían con ella aproximadamente 100 000 personas en Cuba, lo que daría protección a estos grupos de riesgo del país ante el COVID-19.<sup>(3,12)</sup>

Hay en curso un estudio observacional prospectivo en adultos mayores residentes en hogares de ancianos y admitidos en instituciones psiquiátricas denominado "Evaluación de la seguridad y eficacia de biomodulina T para la prevención de infecciones, incluido el COVID-19, en adultos mayores en Cuba".<sup>(3)</sup>

La respuesta terapéutica obtenida por los pacientes de la presente investigación, en los que coincidían varios factores de riesgo para COVID-19 como la edad, el sexo masculino, la presencia de comorbilidades y un estado inmunológico afectado, revelan la importancia de la utilización de la biomodulina T de manera profiláctica en pacientes vulnerables.

## CONCLUSIONES

La utilización de biomodulina T como terapia inmunomoduladora mostró resultados satisfactorios en la profilaxis en la mayoría de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madrigal Mora L, Ferriol González MR, Meneses Foyo A. Rendimiento académico y factores estresantes en residentes de especialidades quirúrgicas en su examen estatal con enfrentamiento a la COVID-19. I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Fármaco Salud Artemisa 2021 [Internet]. Artemisa: Universidad de Ciencias Médicas de Artemisa; 2021 [citado 03/03/2020]. Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/viewFile/108/48>
2. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. J Inter Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 03/03/2020];94(10):91-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
3. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Biomodulina T [Internet]. La Habana: Cecmed; 2015 [citado 03/03/2020]. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_biomodulina.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_biomodulina.pdf)
4. Samada Suárez M, Hernández Perera JC. ¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino? Boletín científico del CIMEQ [Internet]. 2020 [citado 03/03/2020];1(15):6-7. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/bolcimeq/2020/06/29/predomina-la-mortalidad-por-la-covid-19-en-el-sexo-masculino/>
5. Centro de Estudios Demográficos. Edición Especial COVID-19. Boletín INFOPOB [Internet]. 2020 [citado 10/09/2020];(10):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/boletines/infopob-10-20200910.pdf>
6. Agencia Cubana de Noticias. COVID-19: En Cuba, como en el mundo, la edad de contagio se ha "corrido" [Internet]. La Habana: ACN; 2020. [citado 12/12/2020]. Disponible en: <http://www.acn.cu/cuba/70293-covid-19-en-cuba-como-en-el-mundo-la-edad-de-contagio-se-ha-corrido>
7. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill [Internet]. 2020 [citado 05/05/2020];25(10):2000180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078829/>. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
8. Almaguer Mederos LE, Cuello Almarales D, Almaguer Gotay D. Rol de los genes ACE2 y TMPRSS2 en la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. AACC [Internet]. 2020

- [citado 25/05/2020];10(2):e799. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/799/860>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020 [citado 25/05/2020];395(10223):507-513. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/>.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
  10. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 2020 [citado 25/05/2020];323(8):707-708. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
  11. Peláez O. Biomodulina T, otro eficaz fármaco cubano contra la COVID-19. Granma [Internet]. 11/05/2020 [citado 17/12/2020]. Disponible en: <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-05-11/biomodulina-t-otro-eficaz-farmaco-cubano-contra-la-covid-19-11-05-2020-00-05-53>
  12. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 (Versión 1.3 Abril) [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 04/05/2020]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-3.pdf>

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

LMM: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción- (revisión y edición).

BYM: curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, análisis formal, investigación, metodología.

MEHF: Análisis formal, investigación, metodología.